

**Die Durchblutungsgrößen der Hand beim Gesunden
und beim Patienten mit Morbus Raynaud unter dem
Einfluß intravenöser Gaben von Vasodilatoren**

Peter Nagel

1965

Aus der Medizinischen Poliklinik der Universität München

Direktor: Professor Dr. SEITZ

DIE DURCHBLUTUNGSGRÖSSEN DER HAND BEIM GESUNDEN
UND BEIM PATIENTEN MIT MORBUS RAYNAUD UNTER DEM
EINFLUSS INTRAVENÖSER GABEN VON VASODILATATOREN

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und einer Hohen Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Peter Nagel

München 1966

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. W. SEITZ

Dekan: Prof. Dr. R. ZENKER

Tag der mündlichen Prüfung: 21. Dezember 1965



INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
A. Einleitung	1
B. Physiologie und Pathophysiologie der Gefäßregulation	4
Morbus Raynaud	5
C. Chemie und Pharmakologie der verwendeten Vasodilatoren	8
I. Complamin	8
II. Ronicol	9
III. Hydergin	10
D. Methodik	13
I. Theoretischer Teil	13
II. Praktischer Teil	15
1. Versuchsanordnung	15
2. Versuchsdurchführung	21
a) Eichung der Apparatur	21
b) Versuchsvorgang	23
c) Bestimmung des Handvolumens	28
d) Berechnung	28
E. Ergebnisse	30
I. Complamin	30
1. Gefäßgesunde Versuchspersonen	30

	Seite
a) Wassertemperatur 42 ^o C	30
b) Wassertemperatur 32 ^o C	31
c) Wassertemperatur 12 ^o C	33
d) Nebenversuch	35
2. Morbus-Raynaud-Patienten	37
Anamnese und klinische Befunde	40
a) Wassertemperatur 32 ^o C	41
b) Wassertemperatur 12 ^o C	41
3. Einfluß des Complamin auf den Blutdruck	44
4. Wirkungseintritt und Wirkungsdauer	45
II. Ronicol	45
1. a) Wassertemperatur 42 ^o C	45
b) Wassertemperatur 32 ^o C	47
c) Wassertemperatur 12 ^o C	47
2. Einfluß des Ronicol auf den Blutdruck	50
3. Wirkungseintritt und Wirkungsdauer	50
III. Hydergin	52
1. a) Wassertemperatur 32 ^o C	52
b) Wassertemperatur 12 ^o C	52
2. Einfluß des Hydergin auf den Blutdruck	55
F. Diskussion der Ergebnisse	58
G. Zusammenfassung	69
Literaturangaben	72

A. EINLEITUNG

Die medikamentöse Behandlung von Durchblutungsstörungen verschiedenster Genese beschäftigt die Wissenschaft heute mehr denn je. Im Vordergrund stehen hierbei die sogenannten vasoaktiven Substanzen, deren gefäß-erweiternde Wirkung die Förderung der Durchblutung zur Folge haben sollen.

"Die Empfehlung einer systematischen Behandlung mit Vasodilatoren stützt sich zum Teil auf subjektive Angaben von Patienten, teils auf die Ergebnisse indirekter Meßmethoden, wie Hauttemperaturmessungen, Oszillographie, Rheographie. Der Wert der subjektiven Angaben ist durch doppelte Blindversuche fragwürdig geworden" (34).

Nach Hess (34), der die Wirkung von 16 gefäßerweiternden Substanzen auf den Blutstrom in der Wade bei Patienten mit obliterierender Arteriosklerose bei systemischer Anwendung (i. v. i. m. s. c.) untersuchte, zeigten von insgesamt 206 Versuchen lediglich 53 einen im Sinne der Durchblutungssteigerung positiven Effekt. 65 Versuchspersonen reagierten bezüglich der Durchblutung überhaupt nicht auf diese Medikamente, während in 88 Fällen (= 44 %) sogar eine Verminderung des Stromzeitvolumens nach Injektion von Vasodilatoren eintrat.

Die Ergebnisse geben Anlaß dazu, jedem im Handel befindlichen, als vasoaktiv bezeichnetem Präparat kritisch gegenüberzustehen und es einer genauen Prüfung hinsichtlich seiner tatsächlichen durchblutungsfördernden Wirkung für Gefäßkrankheiten zu unterziehen.

Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich zu einem Teil mit der Testung einiger derartiger Präparate an gesunden Versuchspersonen.

Dies geschieht sehr wohl in Kenntnis der Problematik, die sich ergibt, überträgt man bedingungslos solche Ergebnisse auf gefäßkranke Patienten. "Untersuchungen an gefäßgesunden Versuchspersonen sind nur mit Vorsicht auf Patienten mit obliterierenden Angiopathien oder Raynaud zu übertragen. ... Es genügt in keinem Fall, die Wirkung eines gefäßerweiternden Medikamentes durch irgendeinen vasodilatatorischen Effekt am Menschen zu demonstrieren, vielmehr ist eine genau detaillierte Untersuchung not-

wendig. Der akute Versuch an Gesunden beweist noch nicht die Brauchbarkeit eines Medikamentes bei Gefäßkranken (Hess, 34).

Das Ziel der Arbeit ist es, die Präparate COMPLAMIN (Hersteller: Fa. Johann A. Wülfig, Düsseldorf), RONICOL (Hersteller: Fa. Deutsche Hoffmann-La Roche AG, Grenzach/Baden) und HYDERGIN (Hersteller: Fa. Sandoz AG, Nürnberg) auf ihre gefäßaktive Wirksamkeit vorerst beim Gesunden zu untersuchen, um dann ggf. Rückschlüsse auf eventuell zu erwartende therapeutische Anwendbarkeit bei Durchblutungsstörungen, wie sie beim Morbus Raynaud auftreten, insoweit ziehen zu können, als eine ggf. nachgewiesene Unwirksamkeit des Medikamentes am Gesunden am im Sinne des Morbus Raynaud erkrankten Patienten erst recht keine lokale Stromzeitvolumenzunahme erwarten läßt.

Im wesentlichen interessieren hierbei folgende Fragen:

1. Sind die Präparate in der Lage, die anfallsweise auftretenden Durchblutungsstörungen beim Morbus Raynaud durch Erhöhung des Stromzeitvolumens in der Hand zu beheben?
2. Kann in der Applikation dieser Präparate eine Möglichkeit gesehen werden, durch Erhöhung des lokalen Stromzeitvolumens die Erkrankung prophylaktisch zu beeinflussen?

In der Forschung kommen die verschiedensten Methoden zur Anwendung, um die Durchblutungsverhältnisse der Gliedmaßen und anderer Körperteile zu kontrollieren und möglichst auch zu objektivieren:

1. Thermische Methoden
 - a) Hauttemperaturmessung
 - b) Wärmeleitzahlmessung (Hensel und Bender)
2. Die Oszillographie
3. Die lichtelektrische Plethysmographie
4. Die Rheographie
5. Die Isotopenmethode.

Einfache Messungen der pulsatorischen Volumenschwankungen eines Organs oder eines Gliedabschnittes, wie das bei den oben angeführten Methoden der Fall ist, erlauben keine Aussagen über das Blutstromzeitvolumen. Die Beurteilung der Durchblutungsveränderung nach Injektion sog. vasoaktiver Stoffe setzt aber die Ermittlung absoluter Durchblutungsgrößen bzw. des

Blutstromzeitvolumens voraus, will man zudem die erhaltenen Meßergebnisse nach Applikation der verschiedenen Präparate miteinander vergleichen.

6. Plethysmographie

Die in dieser Arbeit angewandte Untersuchungsmethode ist daher bis heute die einzige, mit welcher man diese oben angeführten Bedingungen beim Menschen unblutig erfüllen kann. Es handelt sich hierbei um die erstmals von Brody und Russels (1905) durchgeführte Venenstauungsplethysmographie. Durch Volumenzunahme eines Organs - hier der Hand -, nach Verschuß des Blutabstromsystems, kann eine quantitative Aussage über den Bluteinstrom gemacht werden. "Die Volumenzunahme setzt sofort nach einer venösen Stauung ein und ist über mehrere Pulsschläge linear, weil das Venenbett in der Lage ist, eine größere Blutfülle aufzunehmen, ohne daß der Druck darin ansteigt." (34) Aus der erhaltenen Volumenzunahme in der Zeiteinheit läßt sich der Bluteinstrom in ccm/100/Gewebe/min leicht errechnen. (Näheres s. S. 28).

B. PHYSIOLOGIE DER GEFÄSSREGULATION

Die Funktion des Kreislaufes ist so geordnet, daß mit größtmöglicher Ökonomie jeder Zelle die zu ihrer Leistung notwendige Menge an lebenswichtigen Stoffen zugeführt und die Stoffwechselprodukte zur Ausscheidung oder weiteren Verarbeitung entfernt werden.

Die Blutversorgung der peripheren Abschnitte der Gefäße ist einerseits von der Herzleistung, andererseits vom Tonus der Gefäße abhängig. Vom Vasomotorenzentrum wird die Spannung und die Weite der Gefäße gesteuert und den jeweiligen Erfordernissen angepaßt. Unterstützt werden diese nervösen Regulationsmechanismen durch hormonale und lokalchemische Einwirkungen auf die Gefäßmuskulatur.

Die Flüssigkeitseinströmung in einem gewissen Gefäßbereich pro Zeiteinheit (V/t) ist proportional dem Druckgefälle (P) und umgekehrt proportional dem Widerstand (R), den die Gefäße auf die Blutsäule ausüben. Es gilt also die Formel:

$$V/t = \frac{P}{R}.$$

Das Druckgefälle nimmt von der Aorta bis in die in der Peripherie liegenden Gefäßbereiche ständig zu. Der Druck ist in der Aorta am größten und sinkt in den weiten Arterien nur sehr geringfügig. Der größte Druckabfall geschieht im Bereich der terminalen Arterien, der Arteriolen und der Venolen. Dadurch wird das Druckgefälle zur Voraussetzung für die Blutströmung überhaupt. Da die Gefäße nicht als starre Röhren anzusehen sind, sondern elastisch-plastische Wandungen haben (34), bestimmt der Blutdruck zusätzlich je nach Elastizität der Gefäßwandungen und des umgebenden Gewebedruckes die Gefäßweite mit. Dies ist nach Hess (34) von entscheidender Bedeutung für die Therapie der Durchblutungsstörungen. Sobald nämlich gefäßerweiternde Präparate den Blutdruck erheblich senken, werden sie eher eine Durchblutungsverminderung als eine Steigerung verursachen, da sich die druckpassive Lumenveränderung auf das Blutvolumen sehr erheblich auswirkt. Nach dem Poiseuill'schen Gesetz nämlich ändert sich die Stromstärke V/t mit dem Radius in der vierten Potenz (34).

Neben dieser hämodynamisch regulierten Gefäßerweiterung bzw. -verenge-

nung spielt - wie schon erwähnt - die nervöse eine gleichwertige Rolle. Dilatorische Impulse werden über parasympathische Fasern geleitet, wobei an den Nervenendigungen Acetylcholin freigesetzt werden soll, konstriktische Impulse laufen über sympathische Fasern, unter Freisetzung von Adrenalin.

Über die für dieses Thema besonders interessante physiologische Gefäßregulation der Extremitäten wäre kurz folgendes zu sagen:

Nach Hess (34) weisen Haut und Muskulatur in Ruhe und indifferenter Temperatur etwa das gleiche Blutstromvolumen von 2 - 4 ccm/100 ccm Gewebe/min auf. Lediglich an der Hand ist die Hautdurchblutung mit 5 ccm/100 ccm Gewebe/min gegenüber der Muskeldurchblutung erhöht. Während die Hautgefäße in Ruhe und bei indifferenter Temperatur einem starken sympathischen vasokonstriktischen Tonus unterliegen, spielt bei den Muskelgefäßen der nervale vasomotorische Tonus eine untergeordnete Rolle (34). Die Mehrdurchblutung der Muskelgefäße setzt die Muskelarbeit und die dabei entstehenden lokal reizenden Stoffwechselprodukte voraus.

Die Regulation der Extremitätendurchblutung - gibt Hess (34) an - ist bei Gefäßgesunden und Patienten mit obliterierenden Angiopathien in Ruhe prinzipiell gleich und wird durch Veränderung der Strömungswiderstände in der Endstrombahn bewerkstelligt.

Die Durchblutung der Haut ist bei Obliterationen der Extremitätenarterien so lange normal, wie der Druck ausreicht, um die akralen Bezirke zu erreichen und die Muskulatur hinreichend zu versorgen. Erst wenn die Muskulatur unter Blut- bzw. Sauerstoffmangel leidet, kontrahieren sich nach Hess (34) die Hautgefäße, um der Muskulatur die fehlende Blutmenge zuzuführen.

Morbus Raynaud

Die von dem Pariser Neurologen Maurice Raynaud 1881 erstmals beschriebenen Symptome einer Durchblutungsstörung konnte bis heute noch nicht in Ätiologie und Pathogenese wissenschaftlich untermauert aufgeklärt werden.

Das klinische Bild liefert eine anfallsweise auftretende Durchblutungsstö-

rung vornehmlich an den Akren der Hände und Füße. Sie werden weiß verfärbt, es entstehen heftige Schmerzen und Taubheitsgefühl. Zunächst tritt eine Steifheit und Blässe der Finger beider Hände auf. Es folgt ein Stadium mit starken Schmerzen und Prickeln, die Finger werden weiß oder auch blau, worauf nach Minuten oder Stunden das Stadium der reaktiven Hyperämie folgen kann. Oft werden die Anfälle durch kaltes Wasser oder psychische Erregung ausgelöst, entstehen aber zeitweise auch ohne erkennbare Ursache.

Die überwiegende Mehrzahl der Autoren reiht den Morbus Raynaud in die Gruppe der funktionellen, also nerval bedingten Durchblutungsstörungen ein.

Während Reindell und Klepzig (31) von einer symmetrischen Spasmenbildung im Bereich der Zehen und Finger sprechen und auch Hegglin (30) die Ursache auf eine Innervationsstörung des Sympathicus zurückführt, Ratschow und Block (34) vasokonstriktorische, dilatatorische oder labilvasomotorische Erregbarkeitsstörungen vermuten, läßt Hamperl (28) die Frage, ob es sich nun um Gefäßspasmen oder anatomische Veränderungen der kleinen Gefäße handelt, offen.

Bis auf den zuletzt erwähnten, bezeichnen alle Autoren die sehr häufig gefundenen organischen Gefäßveränderungen beim Morbus Raynaud als sekundäre Folgeerscheinungen, Ratschow spricht vom zweiten Stadium des Morbus Raynaud.

Mittelmeier (34) führt die Gefäßveränderungen auf Stoffwechselstörungen an den Gefäßwänden als Folge der vasomotorischen Extremzustände zurück, die zur anaeroben Glykolyse, Übersäuerung und damit zu Permeabilitätsstörungen Anlaß geben.

Hess hingegen vermeidet die Bezeichnung der funktionellen Erkrankung im Falle des Morbus Raynaud und reiht ihn - nach Aufteilung der arteriellen Systemerkrankungen nach ihrer Lokalisation in zwei Gruppen - unter die Gruppe der Krankheiten ein, die streng auf bestimmte Zweige des arteriellen Gefäßbaumes lokalisiert bleiben (35).

Weitverbreitet ist die Auffassung, daß es sich beim Morbus Raynaud um entzündliche Veränderungen des Ganglion stellatum handelt. Die aus diesem Grund häufig durchgeführte Stellektomie (Prüning, Leriche,

Fontaine 1927) bzw. cervicothorakale Sympathektomie haben jedoch nach Kunlin (34) nicht den Erfolg nach sich gezogen, den man bei vorausgesetzter Richtigkeit dieser Annahme erwarten müßte. Häufig werden - nach anfänglicher Besserung der Beschwerden - bereits nach Wochen die Finger wieder kalt und blau, so daß diese Theorie durch derartige therapeutische Maßnahmen nicht bewiesen werden konnte.

Es ist bis heute nicht möglich, mit Sicherheit sagen zu können, ob es sich beim Morbus Raynaud um Durchblutungsstörungen handelt, denen primär organische oder primär funktionelle Gefäßveränderungen zugrunde liegen.

C. CHEMIE UND PHARMAKOLOGIE DER VERWENDETEN VASODILATATOREN

I. COMPLAMIN

Bei dem unter dem Handelsnamen COMPLAMIN bekannten Präparat handelt es sich um das in Wasser leicht lösliche und neutral reagierende nikotinsäure Salz einer Theophyllinbase, dem 3(Methyloxyäthyl-amino-)2-oxypropyl-theophyllin-nikotinat, mit einem Schmelzpunkt von 180°. Es steht chemisch den biologischen Purinkörpern vom Typ des Adenosin nahe, unterliegt jedoch nicht dem Abbau durch Xanthinoxidase. Die Pyridin-karbonsäure wird sehr rasch in das wichtigste Coenzym der wasserstoffübertragenden Fermente, das Diphospho-Pyridin-Nucleotid (DPN), eingebaut (42).

Die Toxizität des Präparates wurde von Banse und W. Zalnów (2) an Mäusen untersucht und bei einer LD₅₀ bei i.v.-Injektion von 510 mg/kg als äußerst gering bezeichnet.

Versuche am Langendorff-Herzen des Meerschweinchens und am Hundeherzen mit der Rein'schen Stromuhr in der Modifikation von Oberdorf haben ergeben, daß COMPLAMIN doppelt so stark wirksam ist wie Beta-Oxypropyltheophyllin (2).

Bei der Untersuchung der Kreislaufwirkung von COMPLAMIN an Kaninchen in Urethan-Narkose waren Blutdruckveränderungen nicht nachzuweisen (2).

Dasselbe Ergebnis ergaben auch Reihenuntersuchungen des Blutdruckverhaltens an Menschen nach i.v.-Injektion des besprochenen Präparates.

Nach den bisherigen Vorstellungen läuft der Wirkungsmechanismus dieses Präparates über folgende Faktoren ab:

1. Verbesserung der Herzleistung. Steigerung von Schlag- und Minutenvolumen des Herzens (32, 54).
2. Senkung des peripheren Widerstandes durch Eröffnung der Endstrombahn, Steigerung der Diffusion von Sauerstoff und Nährstoffen und somit Anre-

gung der Stoffwechselvorgänge in der Muskulatur (2, 24, 54) sowie Anregung der DPN-Synthese (18).

3. Aktivierung der körpereigenen Fibrinolyse und Senkung des Cholesterinspiegels im Blut (1, 16, 18, 56).

Zu den im Rahmen dieser Thematik wichtigen Wirkungsmechanismen (insbesondere zu den unter 1 und 2 angeführten) wird in der Besprechung der Ergebnisse Stellung genommen.

II. RONICOL

Beta-Pyridylcarbinol, das unter dem Namen RONICOL im Handel ist, ist eine farblose, mit Wasser mischbare und hygroskopische Flüssigkeit. Dieser Alkohol, der in seiner chemischen Grundstruktur der Nikotinsäure gleicht, hat jedoch gegenüber der ihm zugrundeliegenden Säure den Vorteil, im Organismus durch Oxydation erst allmählich in Nikotinsäure überzugehen und daher weniger abrupt und bedeutend nachhaltiger zu wirken.

Die von Fromherz an mehreren Tierarten und verschiedener Applikationsweise durchgeführten toxikologischen Untersuchungen bestätigen die gute Verträglichkeit von RONICOL in therapeutischen Dosen beim Menschen (19).

RONICOL erweitert im Tierversuch die peripheren Gefäße in gleicher Weise wie die Nikotinsäure, wie sich nach vorangegangener spastischer Verengung durch Adrenalin nachweisen ließ (17, 19). Es wirkt in hohen Dosen parasympathicomimetisch (20, 21).

Der Einfluß auf das Blutdruckverhalten nach Ronicolinjektionen wird unterschiedlich beurteilt, von den meisten Autoren jedoch als unwesentlich bezeichnet (59). Nach Korotkoff und Broemser-Ranke beruht die Hauptwirkung von RONICOL am Menschen auf Dilatation der peripheren Gefäße bei gleichzeitigem Anstieg des Schlag- und Minutenvolumens (11).

Als Ausdruck des zentralen Angriffspunktes von RONICOL fanden Groß und Hackl (27) morphologische Veränderungen im ZNS. Ebenso konnte Spunda (51) mittels Schädelrheographie eine cerebrale Vasodilatation nach Beta-pyridylcarbinol nachweisen.

Bei den bisher besprochenen Präparaten COMPLAMIN und RONICOL handelt es sich um Abkömmlinge bzw. chemisch in enger Beziehung stehende Präparate der Nikotinsäure. Tatsächlich zeigen beide für die Nikotinsäure so typische Erscheinungen nach Applikation am Menschen: lebhaftes Hautrötung, besonders im Gebiet des Kopfes, Halses und Oberkörpers, verbunden mit Hitzegefühl und Prickeln, dem sog. Flush-Phänomen.

III. HYDERGIN

Das als drittes Präparat verwendete HYDERGIN ist chemisch ganz anders aufgebaut und bezieht seine pharmakologische Wirkung im menschlichen Organismus aus - gegenüber den beiden ersten Präparaten - gänzlich anderen Mechanismen.

Bei dem Präparat handelt es sich um drei hydrierte Mutterkornalkaloide, die sich aus der Lysergsäure und einem Peptidrest zusammensetzen. Im einzelnen besteht HYDERGIN aus Dihydroergocornin, Dihydroergocristin und Dihydroergokryptin zu gleichen Teilen. Diese drei Ergotoxinalkaloide unterscheiden sich voneinander auch durch einfache aliphatische und aromatische Radikale am Peptidrest (13).

Im Vergleich zum genuinen Ergotoxin zeigen die hydrierten Alkaloide des HYDERGINS unterschiedliche Wirkungen. Ihre Toxizität ist stark vermindert, sie zeigen keinen kontrahierenden Einfluß auf die glatte Muskulatur, erweitern im Ganztier die Gefäße und schützen die Erfolgsorgane vor sympathicoadrenergischen, vasokonstriktorischen Noxen.

Die von Eichler und Heinzel (13) im einzelnen zusammengestellten pharmakologischen Effekte des HYDERGINS sollen hier nur insoweit erwähnt werden, als sie für die vorliegende Arbeit von Interesse erscheinen.

1. Periphere Wirkung

a) Hemmung adrenergischer Funktionen

Während sich im Tierversuch mit einer gegebenen Dosis Adrenalin ein Blutdruckanstieg hervorrufen läßt, reagiert das Versuchstier nach Vorbehand-

lung mit Ergotoxin mit einer Blutdrucksenkung. Ebenso führt die Reizung des Sympathikus nicht mehr zur Gefäßverengung, sondern -dilatation (Phänomen der Adrenalinumkehr nach Dale (10). Diese adrenergisch-sympathische Hemmwirkungen besitzen die drei Alkaloide des HYDERGINs ebenfalls, ja sogar in verstärktem Maße, was Rothlin und Mitarbeiter nachweisen konnten (13).

Diese sympathico-adrenolytische Wirkung des HYDERGIN ist in vielen Fällen latent, d. h. sie kommt nur bei erhöhtem Sympathikustonus zum Ausdruck.

b) Periphere Gefäßerweiterung

Mit der Blockade adrenergisch-sympathischer Funktionen ist die Wirkung von HYDERGIN nicht erschöpft (13).

Die an den Nervenendigungen freigesetzte Substanz, die Cannon Sympathin E nannte (= Noradrenalin?), wirkt auf Rezeptorenstrukturen, die damit den Reiz auf kontraktile Elemente der Gefäßmuskelzelle weitergeben. Diese Rezeptorenorgane - so meinen Eichler und Heinzel - werden durch HYDERGIN im Sinne einer Gefäßerweiterung beeinflusst. Weiterhin wird dem HYDERGIN auch eine Wirkung auf die Gefäßmuskulatur selbst zugeschrieben, wie aus Versuchen von Rothlin und Cerletti über die Hemmung der Ergotaminwirkung durch HYDERGIN an der Katze geschlossen wird (47).

2. Zentrale Wirkungen

a) Senkung des Vasomotorentonus

Ein von Rothlin und Cerletti durchgeführter Versuch an der Katze hat ergeben, daß i.v.-Injektion von Dihydroergocristin zu einem langandauernden Blutdruckabfall führte, wodurch auf Verminderung der Aktivität des Vasomotorenzentrums geschlossen wurde.

Der Beweis für den Angriff der DH-Alkaloide am Vasomotorenzentrum ist durch Konzett und Rothlin (39) durch Durchtrennung des Rückenmarks in verschiedenen Höhen erbracht worden.

b) Herzfrequenzabnahme

HYDERGIN senkt die Ruhefrequenz des Herzens, wodurch es zu einer besseren Füllung in der Diastole und Ökonomisierung der Herzleistung kommt (13).

D. METHODIK

I. THEORETISCHER TEIL

Direkte Methoden der quantitativen Blutstrombestimmung sind nur für das Tierexperiment realisierbar. Wie auf anderen Gebieten der Kreislaufprüfung (z. B. Bestimmung der Blutdruckes), geht der Ersatz durch indirekte Verfahren stets auf Kosten der Genauigkeit. Der Gewinn verwertbarer relativer Resultate rechtfertigt aber die Beibehaltung auch nur begrenzt exakter Methoden, zumal der Anwendbarkeit am Menschen nur dieser Weg offen steht (48).

Um plethysmographisch Aussagen über das Stromvolumen machen zu können, muß von den beiden variablen Unbekannten - arterieller Zufluß und venöser Abfluß - eine eliminiert werden.

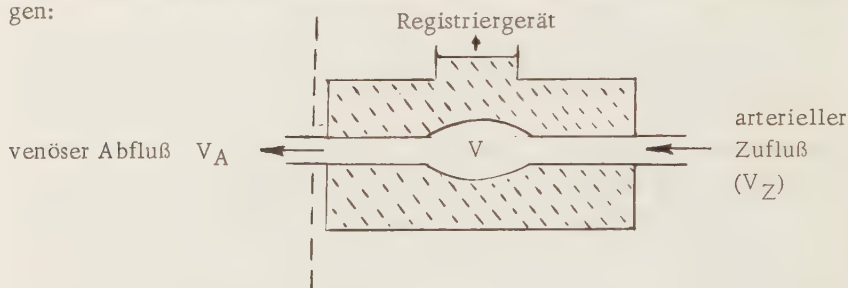
Zu diesem Zweck kombinierten Brodie und Russel (6) erstmals die Volumenmessung mit künstlicher Stauung, wodurch der variable venöse Faktor auf eine konstante Größe gebracht werden konnte.

Hewlett und Zwaluwenburg (36) übertrugen als erste dieses von Brodie und Russel als modifizierte Organonkometrie eingeführte Prinzip (48) auf die Plethysmographie am Menschen.

Die Plethysmographie basiert auf der Bestimmung von Volumenänderungen eines in ein geschlossenes System verbrachten Körperteiles (45). Die wesentlichen Faktoren, welche die Ab- und Zunahme des Volumens beeinflussen, sind: Schwankungen des arteriellen Zu- und venösen Abflusses und die lokalen Veränderungen der arteriellen, kapillaren und venösen Gefäßweiten. Das methodische Prinzip eines Plethysmographen kann in ganz einfacher Form wie folgt dargestellt werden (nach Cerletti, 9).

Der zu untersuchende Extremitätenanteil wird in einen starrwandigen, überall dicht zu verschließenden Behälter gebracht, dessen Ausmaße in etwa dem des Körperteils entsprechen sollten. Sämtliche Volumenänderungen können sich dann nur in Richtung des zur Registrierung benutzten Instrumentes auswirken. Die Übertragung erfolgt entweder durch Luft oder Wasser.

Zur Berechnung der Volumenänderung werden folgende Größen herangezogen:



Blockade des venösen Abflusses
bei der Venenstauungsplethysmographie
($V_A = 0$)

Das Volumen des in dem Plethysmographen eingeschlossenen Körperteils setzt sich zusammen aus der Gesamtmasse des blutfreien Gewebes (Haut, Muskel, Knochen) = V_G und dem totalen Blutgehalt V_T , das sich aus der Differenz des arteriellen Zuflußvolumens (V_Z) und dem venösen Abflußvolumen (V_A) zusammensetzt.

$$V = V_G + V_T$$

$$V_T = V_Z - V_A$$

$$V = V_G + (V_Z - V_A).$$

Bei der Venenstauungsplethysmographie fällt aber durch die venöse Blockade das venöse Abflußvolumen (V_A) weg, so daß sich nunmehr das im Plethysmographen befindliche Volumen (V) folgendermaßen errechnen läßt:

$$V = V_G + V_Z.$$

Bei temporärer Stauung erfolgt aber eine um so raschere Volumenzunahme V , um so mehr Blutvolumen (V_Z) pro Zeiteinheit zufließen kann. Letzteres ist aber identisch mit der arteriellen Durchblutung, von welcher man auf eine relative Gefäßerweiterung schließen kann.

Bei den hier vorliegenden Versuchen handelt es sich ebenfalls um derartige venenstauungsplethysmographische Volumenregistrierungen.

Um die Durchblutungsverhältnisse der Hand vor und nach Injektion von Vasodilatoren zu studieren, wird die Hand in einen mit Wasser gefüllten Plethysmographen gebracht. Um nun das absolute Durchblutungsvolumen der Hand - soweit diese sich im Plethysmographen befindet - zu erhalten, wird der venöse Abstrom blockiert. Die nun in die Hand einströmende Blutmenge - durch die Wasserverdrängung nachweisbar - ist direkter Ausdruck für die Größe des arteriellen Einstromes. Bezogen auf die Eichung der Apparatur, auf die Größe des plethysmographierten Objektes und die Zeiteinheit der Volumenmessung kann die Durchblutung in ccm pro Zeiteinheit und Volumeneinheit des untersuchten Objektes angegeben werden.

Eine Reihe eindrucklicher klinischer Ergebnisse in der älteren und neueren Literatur zeigen, daß die Plethysmographie als sehr aufschlußreiche und relativ exakte Untersuchungsmethode des peripheren Kreislaufs zu bewerten ist (9).

II. PRAKTISCHER TEIL

1. Versuchsanordnung

Der von Osthoff und Nagel konstruierte und teilweise eigenhändig angefertigte Plethysmograph besteht aus verzinktem Eisenblech, ist 27 cm lang, 15 cm breit, hinten 15 cm und vorne 8 cm hoch, und hat ein Wasserfassungsvermögen von ca. vier Litern (siehe Abb. 2, Seite 17).

Die Oberseite des im Grundriß rechteckigen Behälters steigt gegen das Registrierrohr an, um sich kurz vor dem Aufsatz für das Glasrohr pyramidenförmig zu verjüngen. Mit dieser Bauweise konnte ein zusätzliches Ventil zur Entweichung von Luftblasen, welches eine undichte Stelle im Gehäuse bedeuten könnte, eingespart werden, da sich die evtl. auftretenden Luftblasen nirgends verfangen können, sondern durch das Registrierrohr entweichen müssen. Dieses Glasrohr von 8 mm lichter Weite ist der Pyramiden spitze aufgesetzt und dient zur Ablesung des Wasserstandes im Plethysmographen und als Verbindungsstück zum Registriergerät. Dem Glasrohr ist

ein Gummischlauch aufgesetzt, in welchem sich kein Wasser mehr befindet - es handelt sich also um eine Wasser-Lufttransmission -, der die Wasservolumenveränderungen im Plethysmographen auf ein Registriergerät überträgt.

Es wurde ein Palmers Recorder verwendet (Hersteller: Firma F. C. Palmers, London), dessen Schreibstift die vertikalen Bewegungen des Hebels auf ein mit Milimeterpapier bespanntes Kymographion in Form von Kurven registriert.

Die Abdichtung der Rückwand des Plethysmographen, also der Wand, in welcher sich die Öffnung zur Einbringung der Hand befindet, geschieht auf folgende Weise (vgl. hierzu auch Einzelheit A in Abb. 2, Seite 17).

Die gummibehandschuhte Extremität wird bis zu den Handknöcheln in den Plethysmographen eingeführt. Die hierfür vorgesehene Öffnung ist so bemessen, daß sie für die Hand gerade durchgängig ist. Die Ränder der Öffnung sind nach außen gefalzt und mit einem Gummiring versehen. Das hintere Handschuhende wird um diese Falze gelegt, wodurch bereits ein wasserdichter Abschluß des Plethysmographen erzielt wird. Um jedoch einen Druckausgleich im Plethysmographen an der zwischen dem Öffnungsrand und den Unterarmumrissen entstehenden Gummimembran zu vermeiden und zugleich den Handschuh am Abrutschen von den Falzen zu hindern, wird eine Gummiblende dicht angeschlossen. Die individuell verschiedenen Unterarmdicken werden durch Wattepolster und eine genau angepaßte Holzblende ausgeglichen. Das ganze Verschlusssystem wird anschließend durch eine Stahlblende zusammengehalten.

Abgesehen von dem Verschlusmechanismus selbst unterscheidet sich diese Methode von den üblichen (14, 52, 57) und auch von der von Rothlin und Bluntschli (45) entwickelten besonders durch die Verwendung des Gummihandschuhes. Dies hat zum einen den Vorteil, auf Gipsmanschette, Watte-Fett-Watte-Polster und Gummischlauch (Rothlin und Bluntschli) verzichten zu können, und zum anderen, einen Schutz der Haut vor Berührung mit Wasser zu bieten. Bei längerem Verweilen der Haut im Wasser wird sie oftmals runzelig, worauf Rothlin und Bluntschli (45) aufmerksam machten; auch kann direkter Kontakt der Haut mit Wasser sensible Reaktionen der kleinen Hautgefäße im Sinne einer Lumenänderung zur Folge haben. Es versteht sich von selbst, daß der Handschuh weder zu

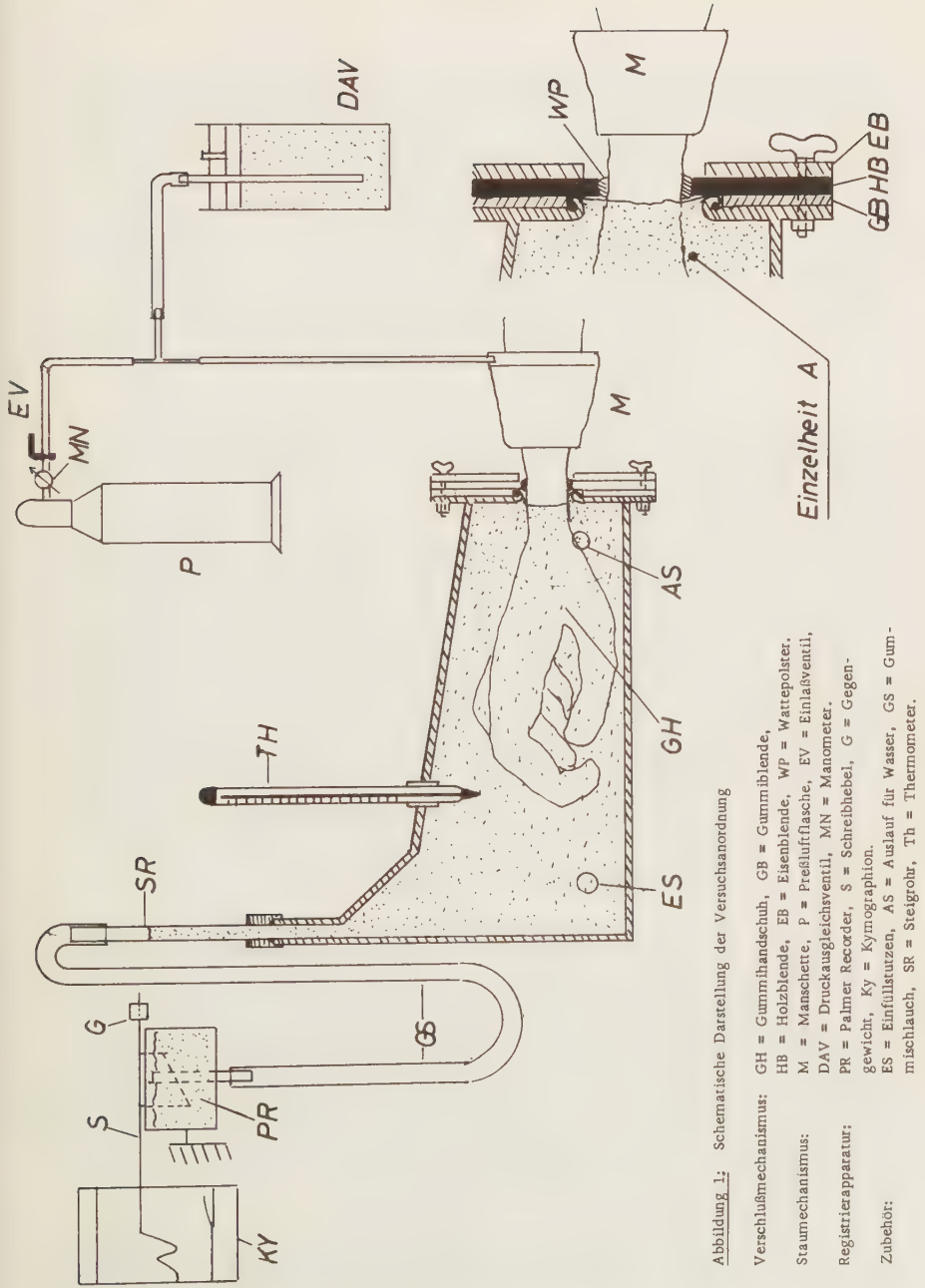


Abbildung 1: Schematische Darstellung der Versuchsanordnung

Verschlusßmechanismus:

GH = Gummihandschuh, GB = Gummiblende.

HB = Holzblende, EB = Eisenblende, WP = Wattenpolster.

HB = Holzblende, EB = Eisenblende, WP = Wattlepolster.

Staumechanismus: M = Manschette, P = Preßluftflasche, EV = Einlaßventil.

M = Manschette, P = Presluftflasche, EV = Einlaßventil,

DAV = Druckausgleichsventil, MN = Manometer.

DAV = Druckausgleichsventil, MN = Manometer.

Registrierapparat: PR = Palmer Recorder, S = Schreibhebel, G = Gegen-

gewicht, K_y = Kymographion.

Zubehör:

straff noch zu locker sitzen darf, da ersteres sich direkt als Reiz auf die Haut auswirken könnte, letzteres zu Retention von Luft im Handschuh, z. B. zwischen den Fingeransätzen, führen würde, die eine korrekte Registrierung der Volumenveränderung der Hand beeinträchtigte.

Die Vorrichtung zur Blockierung des venösen Abflusses setzt sich aus drei Teilen zusammen:

Manschette
Druckluftbombe
Druckausgleichsventil.

Es wird eine zur Blutdruckmessung nach Riva Rocci gebräuchliche Manschette verwendet, jedoch lediglich 6 cm breit, um mit einer möglichst kleinen Staufläche auszukommen.

Beim Anlegen dieser Manschette muß sehr sorgfältig darauf geachtet werden, daß sie nicht schon von vornherein - ohne aufgeblasen worden zu sein - eine gewisse Stauung hervorruft. Sie muß demnach gut, aber locker sitzen. Sie soll so nahe wie möglich bei der Eintrittsstelle der Extremität in den Plethysmographen angelegt werden, damit das während der Stauung zuströmende Blut sich nicht in nennenswertem Maße außerhalb des Plethysmographen ansammelt und dadurch der Messung entgeht. Auf alle Fälle muß jedoch vermieden werden, daß sie dabei irgendwo aufliegt, was zu einer Verschiebung der Hand im Plethysmographen führen könnte und durch die dadurch entstehende Volumenänderung eine genaue Auswertung der gefundenen Meßwerte unmöglich machen würde.

Der zum Aufblasen nötige Druck wird einer Preßluftflasche entnommen und der Manschette schlagartig zugeführt. Diesem System ist ein Druckausgleichsventil parallel geschaltet. Dieses besteht aus einem zylindrischen Wasserbehälter, in welchem ein dünnes Glasrohr bis in eine Tiefe von 88,2 cm eingetaucht ist. Der hier herrschende Druck der Wassersäule entspricht dem einer Quecksilbersäule von 60 mm Hg. Sobald also der Druck aus der Preßluftflasche den gewünschten Manschettendruck übersteigt, wird er über die Wassersäule nach außen geleitet.

Wenn auch einige Autoren eine individuelle Einstellung des Manschettendruckes auf den Blutdruck der Versuchsperson fordern, wird es im Rahmen dieser Untersuchungen - schon im Interesse der stets gleichen Versuchsbe-

dingungen - für ausreichend erachtet, den angewandten Staudruck lediglich so einzustellen, daß er jeden venösen Abfluß verhindert, andererseits aber deutlich unterhalb des diastolischen Druckes liegt, damit der arterielle Zufluß unbeeinträchtigt erfolgen kann. Dies ist bei einem Druck von 60 mm Hg ohnehin immer der Fall.

Zur Stromunterbrechung in den oberflächlichen peripheren Venen scheinen bereits kleine Druckwerte ausreichend. Ein Manschettendruck von 10 mm Hg liegt jedenfalls schon über der physiologischen Höchstgrenze des Venendruckes.

In dieser Feststellung liegt zugleich ein wichtiges Kriterium für die Beurteilung des Verfahrens. Nach Rothlin, Bluntschli und Cerletti (46) und Dünner (12) sind Angaben von Staukurven ohne Volumenreaktion bei Anwendung von 20 und 30 mm Hg Manschettendruck, auch wenn man den bei Manschettenkompression unvermeidbaren Druckverlust zur Überwindung des Weichteilwiderstandes in Rechnung setzt und den der Volumenzunahme entgegenwirkenden hydrostatischen Druck des Plethysmographen in Abzug bringt, als Ausdruck methodischer Fehler anzusehen.

Auch der hier verwendete Plethysmograph wurde nach diesen Gesichtspunkten einer Prüfung unterzogen und - wie die Kurven in Abbildung Nr. 2 zeigen - für ausreichend funktionstüchtig angesehen.

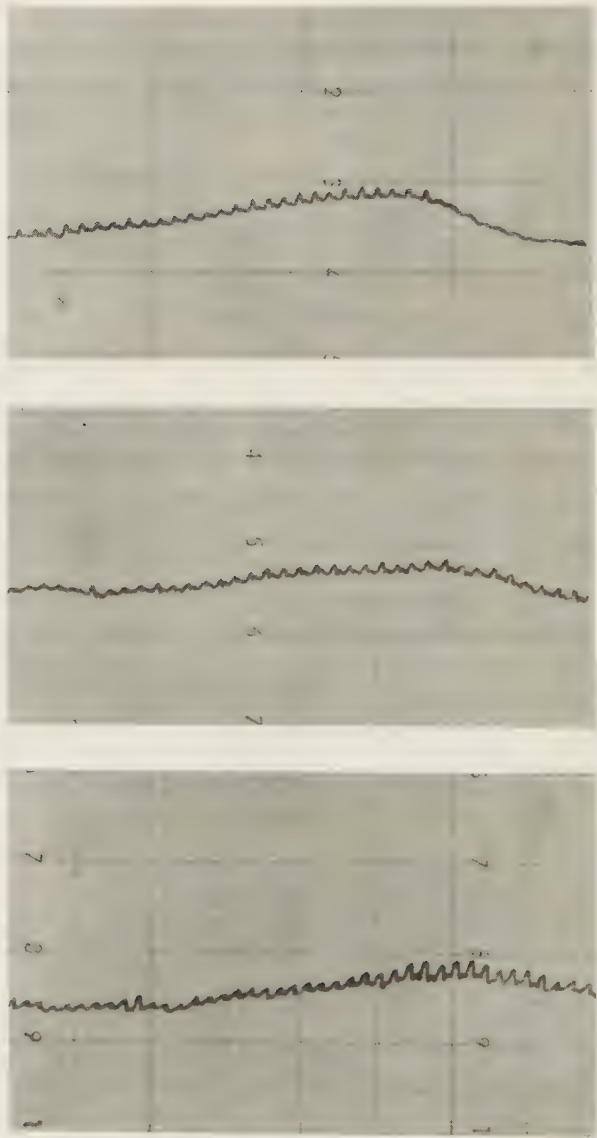


Abbildung 2: Plethysmogramme mit Staukurven nach Stauung mit einem Druck in der Manschette von 30 mm Hg

2. Versuchsdurchführung

a) Eichung der Apparatur

Die für die Hand vorgesehene Öffnung des Plethysmographen wird durch eine Holzblende wasserdicht verschlossen und der Plethysmograph bis zu einer für alle Versuche festgelegten Höhe im Steigrohr mit Wasser von 32°C gefüllt.

Zur Eichung wird eine mit Wasser gefüllte Record-Spritze von 10 ccm Rauminhalt verwendet, die an den Plethysmographen angeschlossen ist.

Zur Aufzeichnung der Eichterpe (Abb. 3) wird der Spritzeninhalt in den Plethysmographen injiziert bzw. abgezogen. Dieser Vorgang wird mehrere Male wiederholt.

Auswertung

	1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.	8.	9.	10.
Messung										
10 ccm H_2O entsprechen einem Kur- venanstieg in mm	51	51	50	52	50	51	50	51	50	52

Mittelwert: 51 mm

Eine Wasserverdrängung von 10 ccm im Plethysmographen entspricht einem Anstieg des Schreibers um 5,1 cm.

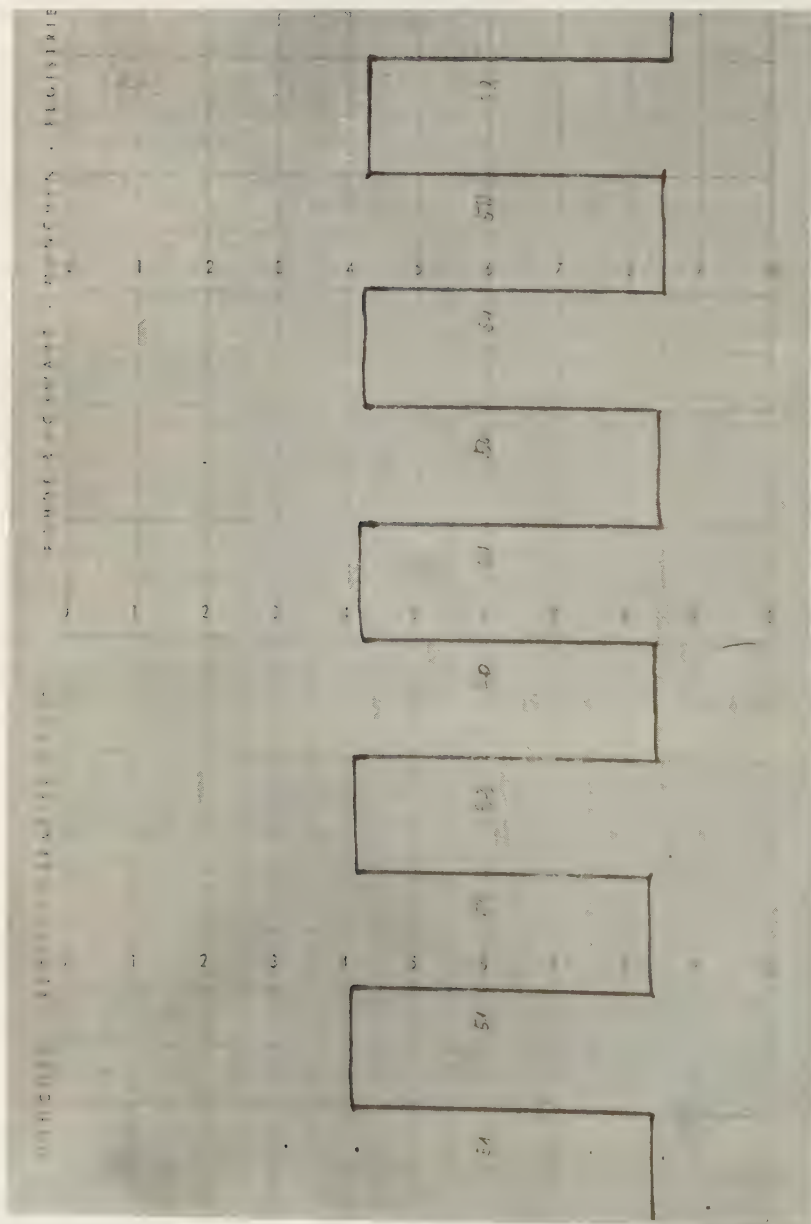


Abbildung 3: Eichung der Apparatur nach Verschluss des Plethysmographen mit einer Holzblende.
Jede Stufe entspricht 10 ccm H_2O , dies entspricht einem Anstieg des Schreibers um durchschnittlich 51 mm.

b) Versuchsvorgang

Die Versuchsperson wird in bequemer Lage auf ein Untersuchungsbett gelegt. Dabei wird darauf geachtet, daß die zu untersuchende rechte Hand im Plethysmographen in etwa Herzhöhe zu liegen kommt, da - worauf Cerletti (9) besonders hinwies und Gaskell und Burton (7, 22) experimentell zeigen konnten - der Volumenpuls und die plethysmographische Staureaktion beträchtlich verändert werden, wenn man die Extremität - vom Herzniveau ausgehend - hebt oder senkt. Besonders nimmt der Volumenpuls mit zunehmender Entlastung der Venen zu, ohne daß hierfür aber eine entsprechende Durchblutungszunahme verantwortlich ist. Sodann wird die Hand in den Plethysmographen eingebracht und durch den auf S. 15 beschriebenen Mechanismus wasserdicht darin verschlossen.

Der Arm ist im Schultergelenk um ca. 70° abduziert, der Winkel zwischen Ober- und Unterarm beträgt etwa 100° . Der Ellenbogen wird zur bequemen Ruhestellung unterpolstert.

Anschließend wird die Staumanschette angelegt, wobei - wie bereits erwähnt - auf guten, aber lockeren Sitz geachtet wird.

Der luftzuführende Schlauch wird an die Preßluftflasche angeschlossen und durch Probestauungen der gute Sitz der Manschette überprüft.

Die Versuchsperson wird - um durch die Manipulationen evtl. auftretende psychische Reaktionen zu vermeiden - über den Versuchsvorgang informiert.

Nun erfolgt das Einfüllen des Wassers in den Plethysmographen. An dem in das Innere des Plethysmographen reichenden Thermometer wird die Temperatur kontrolliert und nach Erreichung der gewünschten Höhe (32°C , 42°C oder 12°C) der Zufluß blockiert. Der Wasserspiegel im Steigrohr wird auf den - bei allen Versuchen etwa gleich gehaltenen - erforderlichen Stand gebracht.

Der dieses Steigrohr mit dem Registriergerät verbindende Gummischlauch wird angeschlossen und der Schreibhebel in die richtige Einstellung gebracht. In Abbildung 4, S. 25, ist ein Ausschnitt eines typischen Plethysmogramms wiedergegeben, das zugleich stellvertretend für alle übrigen in dieser Arbeit erhaltenen stehen mag.

Es entstand während eines Versuches von 90 Minuten Dauer. Wassertemperatur im Plethysmographen 12°C .

Bei der Messung der Durchblutungsgröße der Hand bei verschiedenen Wassertemperaturen und nach Injektion wird im einzelnen folgendermaßen vorgegangen.

Nach Einbringung der Hand in den Plethysmographen wird sofort die erste Meßreihe durchgeführt (Kurve I). Da sich nämlich - wie Rothlin und Cerletti (48) nachweisen konnten - die Durchblutungsverhältnisse der oberen Extremität trotz konstanter Umgebungstemperatur ständig und in kürzesten Abständen verändern, darf nicht nach nur einmaliger Messung (d. h. einmaliger Stauung) auf das Durchblutungsverhalten schlechthin geschlossen werden, sondern erst ein aus kurz aufeinanderfolgenden Messungen erhaltener Mittelwert gibt ein wahres Bild des herrschenden Durchblutungsvolumens in einer gewissen Zeiteinheit.

Dementsprechend wird stets eine Meßreihe aus 6 - 8 Einzelmessungen erstellt.

Die Gewinnung der zweiten Meßreihe (Kurve II) erfolgt 30 Minuten später, da sich - wie Vorversuche ergaben - die Durchblutungsvolumina erst in dieser Zeit auf einen einigermaßen konstanten Wert eingestellt haben (siehe Anmerkung S. 26 unten).

Nun wird die Injektion der zu testenden Vasodilatoren in die Vena cubiti des linken Armes vorgenommen. Fünf Minuten post injectionem bzw. nach Auftreten der ersten Anzeichen (z. B. flush), aus welchen die beginnende Wirkung des Präparates geschlossen werden kann, erfolgt die dritte Meßreihe (Kurve III).

Um den Einfluß der verwendeten Vasodilatoren auf die Durchblutung der Hand zu verfolgen, werden nacheinander im Abstand von jeweils 15 Minuten (also 20 Min. p. i.; 35 Min. p. i.; 50 Min. p. i.) die weiteren Meßreihen gewonnen (Kurve IV, V, VI).

Die für eine Einzelmessung angewandte Staudauer beträgt durchschnittlich 6 - 10 sc., der Abstand zwischen zwei Stauungen ca. 20 sc., so daß die durchschnittliche Dauer einer Meßreihe etwa $3\frac{1}{2}$ Minuten beträgt.

4.8.64 2 86 Schmidt Th.
 H_2O Temp. im Pl. i 12°

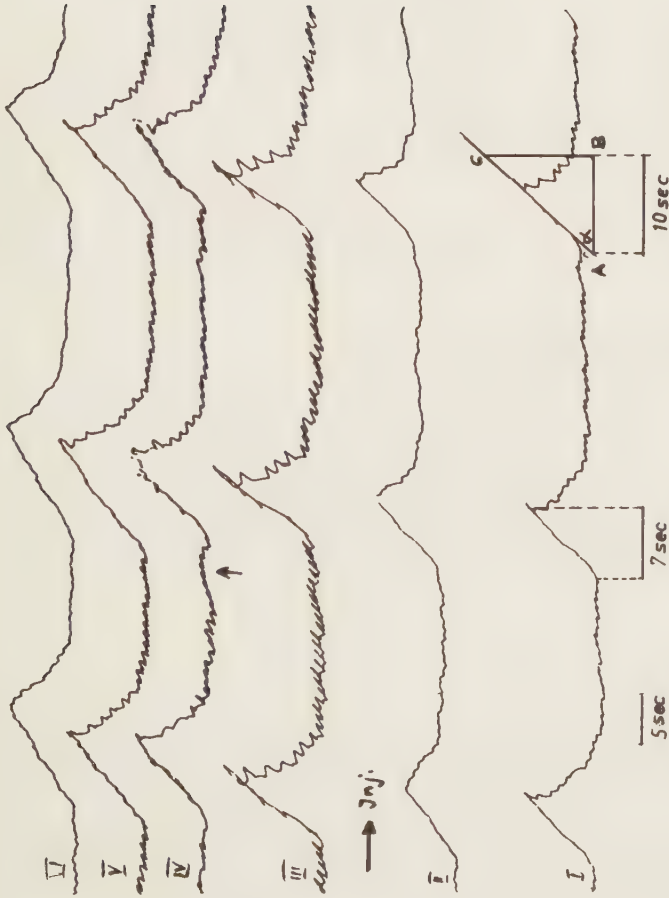


Abbildung 4: Typisches, mit dem bei Versuchsdurchführung verwendeten Plethysmographen erhaltenes Plethysmogramm. Hier: Versuchreihe bei einer Wassertemperatur im Plethysmographen von $12^{\circ}C$. Versuchsdauer: ca. 90 Min.

Zu Abbildung 4:

Meßreihe	I:	Sofort nach Einlaß des Wassers
Meßreihe	II:	30 Minuten nach Einlaß des Wassers
Meßreihe	III:	5 Min. p.i. eines Vasodilatators (hier Hydergin)
Meßreihe	IV:	20 Min. p.i.
Meßreihe	V:	35 Min. p.i.
Meßreihe	VI:	50 Min. p.i.

Vertikaler Pfeil in Meßreihe IV vor dem zweiten Anstieg ist der Ausdruck eines durch die Versuchsperson hervorgerufenen mechanischen Störeffektes (siehe Text).

Kymographiongeschwindigkeit: 2 mm/sec.

AB = Die der Berechnung zugrunde gelegte Zeit von 10 sec.

BC = Anstieg des Schreibers: Hier 22 mm.
Dies entspricht einer Wasserverdrängung (= Volumenzunahme der Hand) im Plethysmographen von 4,3 ccm (siehe hierzu S. 21: Eichung 5,1 cm = 10 ccm).

Anmerkung:

Abb. 5, S. 27, gibt eine graphische Darstellung wieder, aus der zu entnehmen ist, in welcher Weise sich die Durchblutung bei verschiedenen Plethysmographenwassertemperaturen innerhalb 30 Minuten ändert. Bei einer Wassertemperatur von 32° nimmt die Durchblutung in den ersten zehn Minuten um 12% ab, bei einer Wassertemperatur von 12° um etwa 40%, um sich erst dann allmählich auf einen gleichbleibenden Wert einzustellen, der etwa 20 bis 30 Minuten nach Versuchsbeginn erreicht ist.

Bei einer Wassertemperatur von 42° steigt die Durchblutungsmenge anfänglich um 26%, um nach 20 bis 30 Minuten ebenfalls eine annähernd konstante Größe erreicht zu haben.

Dieses Diagramm enthält Mittelwerte, die aus sechs Einzelversuchen an sechs Personen gewonnen wurden.

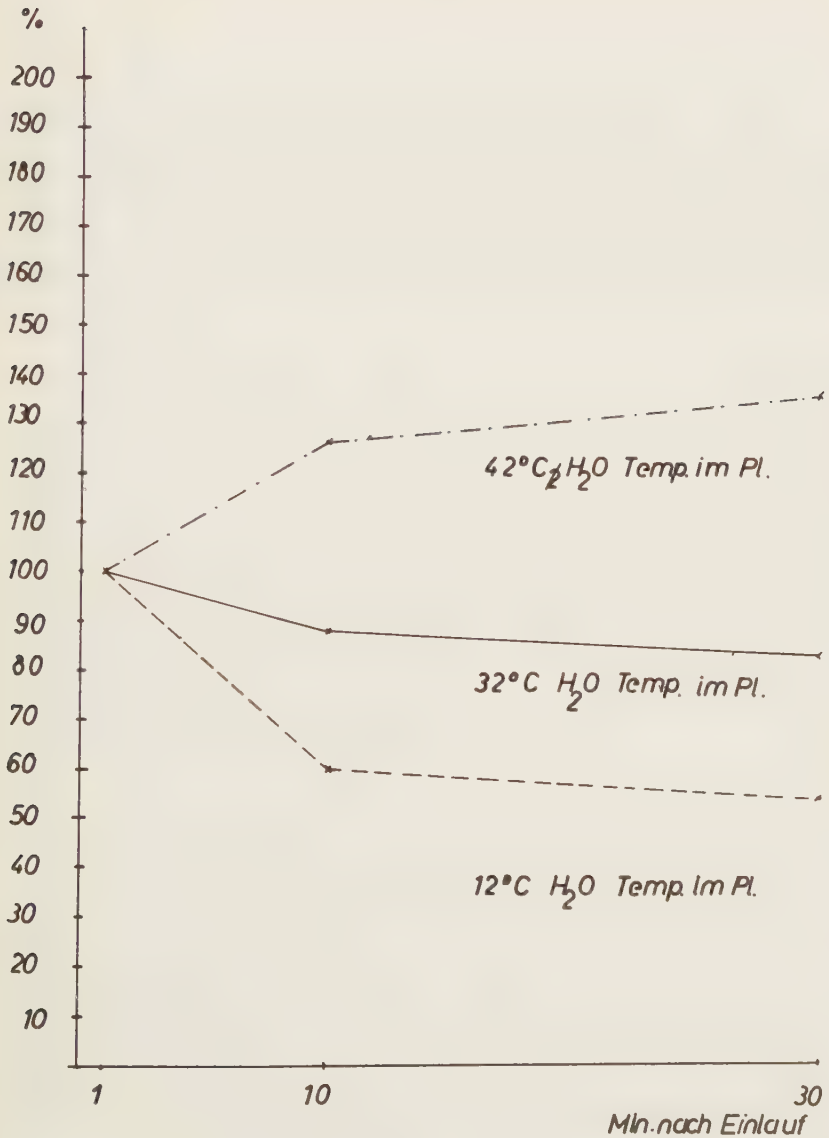


Abbildung 5: Durchschnittliche Änderung des Blutstromvolumens der Hand in Prozent innerhalb der ersten 30 Min. nach Versuchsbeginn bei Plethysmographen-Wasser-Temperatur von 42°C, 32°C und 12°C (Durchblutungsvolumen min/100 ccm Gewebe bei Versuchsbeginn 100 %)

Bestimmung des Handvolumens

Dafür wird ein wassergefülltes Glasgefäß mit Überlauf verwendet. Die Hand wird bis zur Handwurzel, entsprechend dem während des Versuches im Plethysmographen eingeschlossenen Teil, eingetaucht und die verdrängte Wassermenge bestimmt. Sie ergibt approximativ das Handvolumen in ccm. Dieses beträgt bei 30 männlichen Versuchspersonen durchschnittlich 485 ccm (Extreme 390 ccm und 590 ccm), bei 24 weiblichen Versuchspersonen im Durchschnitt 339 ccm (Extreme 270 ccm und 410 ccm).

Berechnung

An den während der ersten Pulsschläge linear ansteigenden Kurvenabschnitt wird eine Tangente A C gelegt (s. Abb. 4, S. 25). Das Lot B C auf einer in beliebiger Höhe liegenden Horizontalen A B entspricht dem Volumenanstieg pro Zeiteinheit A B, bezogen auf das Handvolumen. Zur Berechnung des Stromvolumens pro Minute geht man zweckmäßigerweise so vor, daß man die Zeit A B auf 10 sec. festlegt und den in dieser Zeit registrierten Volumenanstieg B C mit dem Faktor 6 multipliziert. Durch Division dieses Wertes mit dem Quotienten aus Handvolumen und der Zahl 100 errechnet sich das Stromvolumen pro Minute pro 100 ccm Gewebe (V_D) wie folgt:

$$V_D = \frac{\text{Volumenzunahme in 10 sec} \cdot 6}{\text{Handvolumen} / 100}$$

oder

$$V_D = \frac{\text{Volumenzunahme in 10 sec} \cdot 600}{\text{Handvolumen}}$$

Zur Erleichterung der Auswertung von immerhin rund 1900 Kurven (durchschnittlich 5 Meßreihen mit je etwa 7 Kurven an 57 Versuchspersonen) wurde ein spezieller Winkelmesser angefertigt, auf welchem die verschiedenen Winkel (s. Abb. 4, S. 26) als Ausdruck der Stromzeitvolumina abgetragen wurden. Diese Werte ergaben, durch das hundertstel Handvolumen dividiert, sofort das Volumen V_D pro 100 ccm Gewebe pro Minute.

Anmerkung:

Rothlin und Bluntschli (45) weisen darauf hin, daß vielfältige Einflüsse ein Plethysmogramm stören können. Dazu gehören in erster Linie die wohl nie ganz vermeidbaren willkürlichen Muskelbewegungen der Finger sowie kleinste Verschiebungen der Hand in den Plethysmographen hinein oder heraus. Auch im Rahmen dieser Untersuchungen konnten derartige Störfaktoren nicht gänzlich beseitigt werden, obwohl der ruhigen Lage des Probanden und absolute Fixation der zu untersuchenden Extremität größte Beachtung geschenkt wurde.

Jedoch äußern sich diese Bewegungen im Plethysmogramm durch sehr rasch einsetzende - meist pulslose - Zacken und fallen durch ihre enorme Abweichung vom eigentlichen, typischen Kurvenbild sofort ins Auge. Bei sorgfältiger Auswertung der Kurven ist also dieser Störfaktor als Quelle evtl. Falschbewertungen zu eliminieren.

In Abb. 4 ist durch einen vertikalen Pfeil eine Kurvenabweichung angezeigt, die durch leichtes Kopfdrehen nach rechts und damit langsames Hineinschieben der Hand in den Plethysmographen verursacht wurde. Man kann hieran sehr gut erkennen, daß sich - nachdem der Proband darauf aufmerksam gemacht und veranlaßt wurde, den Kopf wieder in die ursprüngliche Richtung zu drehen - das Kurvenniveau innerhalb 5 sec. wieder auf den Ausgangswert eingestellt hat.

Die Konstanz der Raumtemperatur, die von Rothlin und Bluntschli (45) sowie Rothlin und Cerletti (48) gefordert wird, konnte bei den hier durchgeführten Versuchen aufgrund technischer Umstände nicht in diesem Maße eingehalten werden, jedoch wurde nach Möglichkeit darauf geachtet, daß die Temperatur 20 bis 22°C nicht überstieg.

E. ERGEBNISSE

Um den Einfluß von intravenösen Injektionen der Präparate COMPLAMIN, RONICOL und HYDERGIN auf die Durchblutung der Hand zu ermitteln, wurden insgesamt 88 Versuche an 48 gesunden und vier durchblutungsge störten (Morbus Raynaud) Versuchspersonen durchgeführt.

Da es im Rahmen dieser Arbeit selbstverständlich nicht möglich war, die Versuchspersonen Voruntersuchungen auf ihre tatsächlich gesunden Durchblutungsverhältnisse der oberen Extremität zu unterziehen, wurden, abgesehen von zwei Probanden, ausschließlich junge Menschen im Alter von 16 bis 29 Jahren, im Durchschnitt von 23 Jahren, zur Testung herangezogen, bei denen mit größter Wahrscheinlichkeit angenommen werden durfte, daß keine gefäßschädigenden Prozesse vorliegen. So zeigten auch sämtliche Anamnesen diesbezüglich keinerlei Anhaltspunkte.

Es wurde die Einwirkung der auf Seite 8 bis 12 besprochenen Präparate auf die Durchblutung bei unterschiedlichen Gefäßzuständen (Dilatation, Konstriktion und Ruhe, d. h. bei indifferenter Temperatur von 32° untersucht, indem die Hand jeweils entsprechend dem gewünschten Zustand in Wasser mit verschiedenen Temperaturen im Plethysmographen gebracht wurde.

Um die Gefäße in den Zustand der Dilatation zu versetzen, wurde eine Wassertemperatur von 42°C verwendet (Wärmehyperämie). Die Gefäßkonstriktion konnte durch eine Wassertemperatur von 12°C erzielt werden. Die Temperatur von 32°C bot die Möglichkeit, die Ruhedurchblutung zu messen.

I. COMPLAMIN

1. Gefäßgesunde Versuchspersonen

a) Wassertemperatur von 42°C

Tabelle 1, S. 32, gibt eine Übersicht über die Durchblutungsvolumina der Hand pro 100 ccm Gewebe/min vor und nach Injektion von 300 mg COMPLAMIN.

Diese Dosierung erwies sich als ausreichend, da nahezu in allen Fällen bereits im Durchschnitt nach 5 Minuten (siehe auch S. 45) eine intensive Rötung der Gesichts- und Rumpfhaut sowie ein - von den meisten Versuchspersonen als unangenehm empfundenes - Prickeln auftrat, was nach Angaben der Herstellerfirma als Indikator für ausreichende Wirksamkeit zu bewerten ist (58).

Aus Tabelle 1 wird ersichtlich, daß in keinem Falle der insgesamt 7 Versuche eine Zunahme der Durchblutung nach Injektion auftrat. Das erscheint nicht verwunderlich, da nach maximaler Dilatation, welche bei einer Temperatur von 42°C vorausgesetzt werden darf, eine zusätzliche Erweiterung der Gefäße wohl kaum zu erwarten ist.

Beachtenswert ist jedoch, daß nach Complainingabe die Durchblutung nicht etwa unverändert bleibt, sondern in allen Fällen im Sinne einer Verminderung um durchschnittlich 45 % (Extreme 78 % und 3 %) gegenüber der Durchblutung vor Injektion beeinflusst wird, wobei das Stromzeitvolumen in einem Fall (Pl. 19) bis auf den Ruhestromwert (gemessen bei 32°C ohne Injektion) und in einem weiteren Fall (Pl. 22) sogar unter die Hälfte des Ruhestromwertes absinkt.

b) Wassertemperatur von 32°C

Wie aus Tabelle 2, S. 34, zu ersehen ist, reagieren von 11 Versuchspersonen 7 (= 63 %) mit einer Zunahme der Durchblutung nach Injektion von COMPLAMIN. In vier Fällen (= 37 %) bewirkt das Präparat eine Abnahme um durchschnittlich 40 % (Extreme 75 % und 12 %) des Durchblutungsvolumens vor medikamentöser Beeinflussung.

Die enorme Zunahme der Durchblutung um 255 % (Pl. 52) und um 146 % (Pl. 61) ist kritisch zu bewerten, da hier die Ausgangsdurchblutungsvolumina von 1,8 ccm/min/100 ccm Gewebe und 1,7 ccm/min/100 ccm Gewebe als äußerst niedrige Werte nicht den tatsächlichen, normalerweise herrschenden Durchblutungsgrößen entsprechen dürften. Eine Deutung hierfür ist schwer zu geben, wahrscheinlich handelt es sich hier, da grobe Fehler in der Versuchsdurchführung ausgeschlossen werden können, um psychisch bedingte Durchblutungsbeeinflussung, die sich erst im Verlaufe des Versuches aufhoben.

Tabelle 1: Übersicht über die Durchblutungsveränderung der Hand an sieben Versuchspersonen nach i. v. Injektion von 300 mg COMPLAMIN bei einer Wassertemperatur im Plethysmographen von 42°C.

Die in Klammern gesetzten Werte geben die Stromzeitvolumina der selben Versuchspersonen bei 32°C ohne medikamentöse Beeinflussung wieder (zum Vergleich).

Plethys- mogramm Nr.	Alter	Blutstromvolumen in ccm/min/100 ccm Gewebe			Veränderung der Durchblutungs- größe in %
		Vergleichs- wert bei 32°C ohne Inj.	vor Inj.	nach Inj.	
16	27	(1,2)	4,9	2,3	- 53 %
18	24	(0,6)	3,9	2,6	- 33 %
19	23	(0,8)	3,3	0,7	- 78 %
21	22	(1,0)	9,7	9,4	- 3 %
22	56	(14,9)	17,9	6,5	- 64 %
24	24	(1,3)	8,2	2,4	- 71 %
25	22	(1,8)	4,9	4,4	- 10 %
		MW (3,1)	MW 7,5	MW 4,0	Mittelwert - 45 %

Demnach läge die durchschnittliche Zunahme der Durchblutungsvolumina nach COMPLAMIN-Injektion bei Ruhedurchblutung niedriger, als das Mittel von 74% angibt, jedoch erscheint es wiederum unzulässig, diese beiden extrem hohen Prozentwerte einfach wegzulassen.

c) Wassertemperatur von 12°C

Diese Versuche sind im Rahmen dieses Themas, in welchem es in erster Linie darum geht - wie auf S. 6 dargelegt -, die verwendeten Medikamente auf ihre Fähigkeit hin zu prüfen, Gefäßspasmen, wie sie z. B. beim Morbus Raynaud aufzutreten scheinen, zu durchbrechen, als besonders aufschlußreich anzusehen. Durch die Einwirkung des 12°C kalten Wassers wird eine Kältekonstriktion erreicht, die derartige Gefäßspasmen nachahmen sollen.

Wie Tabelle 3 zeigt, ist COMPLAMIN nur in ganz begrenztem Maße dazu in der Lage, die Durchblungsverhältnisse zu verbessern.

Von insgesamt 15 Versuchspersonen reagieren lediglich drei (= 20 %) mit einer Mehrdurchblutung, und zwar im Durchschnitt um 46 % (Extreme 63 % und 16 %) im Vergleich zum Ausgangsvolumen, ohne Injektion, wobei jedoch in zwei der drei Fälle nicht einmal annähernd das Ruhestromvolumen erreicht werden konnte. In 11 Fällen (73 %) nimmt die Durchblutung nach medikamentöser Beeinflussung um 35 % (Extreme 83 % und 14 %) ab, während sie nur in einem Fall (= 7 %) gleichbleibt.

Einschränkend muß gesagt werden, daß in dieser Versuchsreihe die Durchblutungsverminderung, in Prozent ausgedrückt, kein reelles Bild der tatsächlichen Blutvolumenverminderung nach COMPLAMIN ergibt, da bei solch kleinen Volumina die Prozentwerte wesentlich größer ausfallen, als die wirkliche Abnahme ausmacht. Die aus den Plethysmogrammen 16, 19 und 67 erhaltenen Werte, bei denen sich die Volumina vor und nach Injektion lediglich um 1/10 ccm voneinander unterscheiden, müßten eigentlich als nahezu gleichbleibende Durchblutungswerte angesehen werden, da solch kleine Unterschiede innerhalb der Fehlergrenze der angewandten Methodik liegen dürften. Jedoch verschieben sie das Gesamtergebnis nicht wesentlich, so daß darauf verzichtet werden kann.

Aus den obigen Ergebnissen geht hervor, daß eine einmalige Gabe von

Tabelle 2: Übersicht über die Durchblutungsveränderung der Hand an elf Versuchspersonen nach i. v. Injektion von 300 mg COMPLAMIN bei einer Wassertemperatur im Plethysmographen von 32°C

Plethysmogramm Nr.	Alter	Blutstromvolumen in ccm/min/100 ccm Gewebe		Veränderung der Durchblutungsgröße in %	R R	
		vor Inj.	nach Inj.		vor Inj.	nach Inj.
52	23	1,8	6,4	+ 255 %	125/85	125/75
53	21	7,2	1,8	- 75 %	140/100	140/85
54	20	4,2	4,9	+ 17 %	150/100	145/110
58	22	3,4	1,6	- 53 %	125/85	125/85
61	23	1,7	4,2	+ 146 %	145/80	135/75
62	21	6,7	7,4	+ 10 %	125/80	115/50
63	22	7,4	9,4	+ 26 %	130/60	135/45
66	22	3,4	3,0	- 12 %	130/90	125/45
67	24	3,0	4,5	+ 50 %	120/75	110/70
70	21	3,2	3,6	+ 12 %	140/80	140/80
73	21	10,8	9,9	- 18 %	120/80	135/110
		MW 4,8	MW 5,2	MW + 74 %		
				- 40 %		

300 mg COMPLAMIN - wie in Abbildung 6 graphisch veranschaulicht wird - lediglich die bei indifferenten Temperatur (32°C) herrschenden Durchblutungsverhältnisse der Hand entscheidend im Sinne einer Mehrdurchblutung um 74 % beeinflusst.

d) Nebenversuch

Mit diesem Versuch sollte geprüft werden, inwieweit COMPLAMIN in der Lage ist, nach prophylaktischer Applikation die Kältekonstriktion der Handgefäße zu verhindern.

Der Versuch gliedert sich auf in zwei Meßreihen: bei 12°C Wassertemperatur im Plethysmographen, wobei COMPLAMIN das eine Mal schon vor Einwirkung des Kältereizes i. e. bei einer Temperatur von 32°C , das andere Mal erst bei Einwirkung des Kältereizes i. e. bei einer Temperatur von 12°C verabreicht wurde.

Da dieser Versuch sich in seiner Durchführung von den übrigen dieser Arbeit zugrundeliegenden wesentlich unterscheidet, soll hier gesondert beschrieben werden, in welcher Weise vorgegangen wurde.

- (1) Einbringen der Hand in eine Wassertemperatur von 32°C . Nach 15 Min. Verweildauer Messung des Ruhestromzeitvolumens (Ergebnis Tab. 4, Spalte 1 bzw. 6).
- (2) Anschließend Injektion von 300 mg COMPLAMIN. Bei Auftreten der Hautrötung (flush) wechseln der Wassertemperatur auf 12°C . Nach fünf Minuten nach Einlauf des kalten Wassers Messung des Stromzeitvolumens (Ergebnis Tab. 4, Spalte 5).
- (3) Umspülung der Hand im Plethysmographen über 15 Minuten mit Wasser von einer Temperatur von 32°C , um - zumindest annähernd - wieder normale Ruhestromverhältnisse herzustellen.
- (4) Abermals Wechsel der Wassertemperatur auf wiederum 12°C . Nach 5 Minuten Verweildauer Injektion von abermals 300 mg COMPLAMIN. Nach Auftreten des Flush Messung des Stromzeitvolumens post injektionem (Tab. 4, Spalte 2).

Tabelle 3: Übersicht über die Durchblutungsveränderung der Hand an 15 Versuchspersonen nach i. v. Injektion von 300 mg COMPLAMIN bei einer Wassertemperatur im Plethysmographen von 12°C.

Die in Klammern gesetzten Werte geben die Stromzeitvolumina der selben Versuchspersonen bei 32°C ohne medikamentöse Beeinflussung wieder (zum Vergleich).

Plethysmogramm Nr.	Alter	Blutstromvolumen in ccm/min/100 ccm Gewebe		Veränderung der Durch- blutungsgröße in %	R R	
		Vergleichs- wert bei 32°C ohne Inj.	vor Inj.	nach Inj.	vor Inj.	nach Inj.
16	27	(1,2)	0,6	0,5	- 17 %	
18	24	(0,6)	0,5	0,8	+ 60 %	
19	23	(0,8)	0,5	0,4	- 20 %	
21	22	(1,0)	1,0	0,6	- 40 %	
22	56	(14,9)	5,4	2,1	- 61 %	
24	24	(1,3)	1,1	0,9	- 18 %	135/90
25	22	(1,8)	1,3	0,9	- 31 %	
26	20	(4,2)	0,8	1,3	+ 63 %	150/100
66	22	(3,4)	0,6	0,4	- 23 %	130/90
67	24	(3,0)	0,7	0,6	- 14 %	120/75
69	21	(7,5)	6,9	1,2	- 83 %	135/70
70	21	(3,2)	0,8	0,8	+ 0	140/80
71	21	(4,1)	1,2	1,4	+ 16 %	115/80
72	20	(6,8)	2,8	14,	- 50 %	
73	21	(10,8)	1,2	0,8	- 33 %	
		MW (4,3)	MW 1,7	MW 1,3	+ 46 %	135/110
					- 35 %	

Ergebnis:

Ruhestromvolumen (bei 32°C) durchschnittlich 5,1 ccm/min/100 ccm Gewebe.

Stromzeitvolumen bei 12°C nach Applikation von COMPLAMIN bei 32°C durchschnittlich 2,1 ccm/min/100 ccm Gewebe.

Stromzeitvolumen bei 12°C nach Applikation von COMPLAMIN bei 12°C durchschnittlich 0,7 ccm/min/100 ccm Gewebe.

Ein Vergleich der Blutstromvolumina nach medikamentöser Beeinflussung mit dem Ruhestromvolumen der selben Versuchspersonen ergab, daß die durchschnittlichen Werte nach Injektion vor Kälteeinwirkung zwar geringer als die durchschnittlichen Werte bei erfolgter Kälteeinwirkung, aber mit 58 % immer noch erheblich unter dem Ruhestromvolumen lagen (Tab. 4, Sp. 3 u. 4).

2. Morbus-Raynaud-Patienten

Es wurde der Einfluß von COMPLAMIN auf die bei indifferenter Umgebungstemperatur herrschenden Durchblutung sowie auf die Durchblutung bei Kältekonstriktion der Gefäße an vier Morbus-Raynaud-Patienten untersucht.

Die geringe Zahl der Versuchspersonen erklärt sich aus dem Umstand, daß zum einen die Raynaud'schen Erkrankungen dem Patienten wohl seltener als alle anderen Durchblutungsstörungen Anlaß dazu geben, einen Arzt aufzusuchen und zum anderen, daß nur solche Patienten zur Untersuchung herangezogen wurden, bei denen klinisch und röntgenologische Befunde keine Zweifel an der Diagnose mehr zuließen.

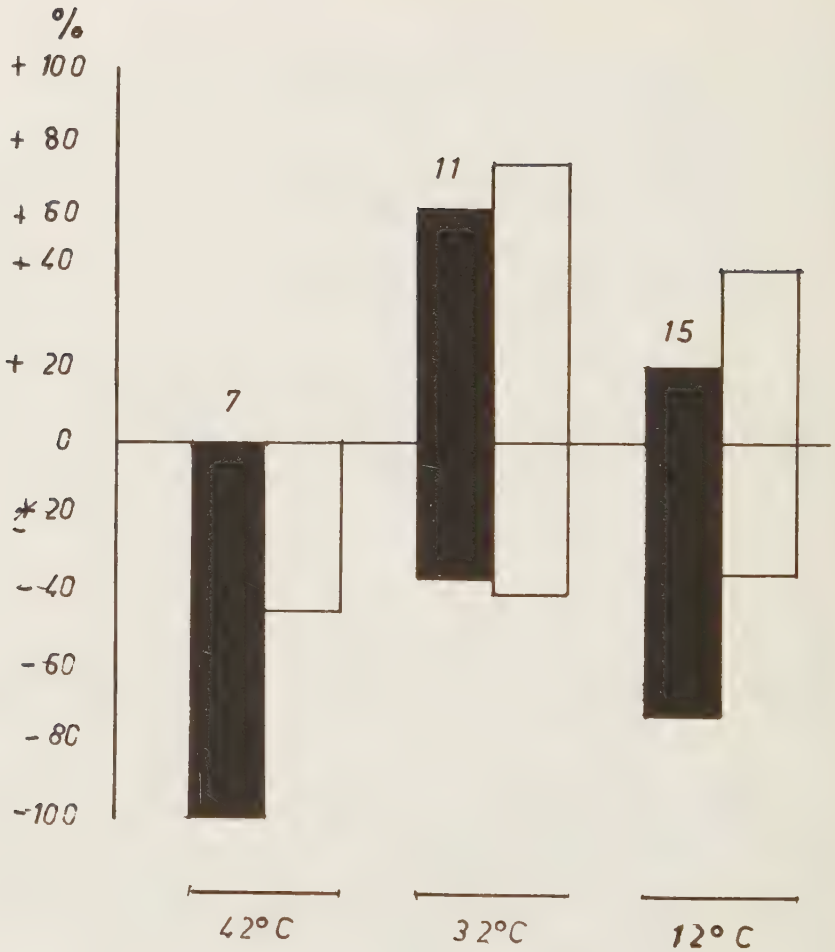


Abbildung 6

Schwarze Balken: Prozentualer Anteil der Versuchsergebnisse, die nach Injektion von 300 mg COMPLAMIN mit Blutstromvolumenzunahme (+ %) bzw. -abnahme (- %) einhergehen, im Vergleich zur Gesamtzahl (Zahlen über den Balken) der Versuche.

Weißer Balken: Durchschnittliche Blutstromvolumenzu- bzw. -abnahme in Prozent, nach Injektion von 300 mg COMPLAMIN.

Tabelle 4: Wirkung des Präparates COMPLAMIN auf die Durchblutung bei 12°C Wassertemperatur, wobei die Injektion einmal vor Kälteeinwirkung (Spalte 5) und einmal nach Kälteeinwirkung (Spalte 2) erfolgte.

Spalte 1 und 6 geben die Blutstromvolumina bei 32°C ohne medikamentöse Beeinflussung wieder (als Vergleichswerte).

Plethys- mogramm Nr.	Blutstromvol. in ccm/min/100 ccm Gew.		Differenz		Blutstromvol. in ccm/min/100 ccm Gew.	
	bei 32°C ohne Injektion	bei 12°C erst Kälteeinwirkung, dann Injektion	Spalte 1/2 in %	Spalte 5/6 in %	bei 12°C erst Injektion, dann Kälteeinwirkung	bei 32°C ohne Injektion
	1	2	3	4	5	6
66	3,4	0,4	- 87 %	- 65 %	1,2	3,4
67	3,0	0,6	- 80 %	- 43 %	1,7	3,0
70	3,2	0,8	- 75 %	- 60 %	1,3	3,2
73	10,8	0,8	- 96 %	- 63 %	4,0	10,8
	MW 5,1	MW 0,7	- 85 %	- 58 %	MW 2,1	MW 5,1

Im folgenden seien kurz Anamnese und klinische Befunde der vier Patienten wiedergegeben.

Plethysmogramm 55, Z. H., 33 Jahre, Kontoristin

Anamnese: Seit zwei Jahren plötzlich auftretende Verfärbung der rechten Hand, hauptsächlich bei kaltem, regnerischem Wetter. Rezidivierende Anschwellung und Spannungsgefühle in beiden Händen sowie Schuppung der Haut.

Befund: An den Armen waren Pulse beiderseits gut tastbar.
Oszillogramm: Die Oszillationen sind in ihrer Amplitudengröße an beiden Armen bis hinunter zur Hand normal, der Ablauf der Oszillationen allerdings verzögert.

Brachialis Arteriogramm rechts in Vollnarkose:
Stenosen und Verschlüsse mehrerer Digitalarterien.

Diagnose: Raynaud Syndrom.

Plethysmogramm 68, E. M., 21 Jahre, landwirtschaftl. Arbeiterin

Anamnese: Patientin klagt seit 1 1/2 Jahren bei kalter Witterung oder Berührung mit kaltem Wasser über ziehende Schmerzen in beiden Händen, die sich dabei wachsweiß verfärben.

Befund: An den Armen waren die Brachialis-, Radialis- und Ulnaris-Pulse beiderseits tastbar. Keine Stenosegeräusche über den Carotiden bzw. den Subclaviae. An dem Oszillogramm der oberen Extremität fielen auffallend flache Oszillationen am Handrücken auf. Das Brachialisarteriogramm rechts in Vollnarkose ergab keinen Anhalt für organische Veränderungen im Bereich der Arterien des rechten Unterarmes und der rechten Hand.

Diagnose: Morbus Raynaud, bei dem vorerst noch keine organischen Stenosen oder Verschlüsse von Digitalarterien nachzuweisen sind.

Plethysmogramm 78, R. G., 35 Jahre, Laborantenhilfe

- Anamnese: Anfallsweise werden die Finger der rechten Hand weiß und beginnen zu schmerzen, zeitlich sehr verschieden, zu jeder Tageszeit und auch nachts im Schlaf. Die Schmerzen lassen dann erst nach Minuten nach.
- Befund: Arteriogramm der rechten Art. brachialis ergab hochgradige Stenosen bzw. Obliterationen mehrerer Fingerarterien. Der arcus volaris profundus zeigte sich nicht kontrastgefüllt.
- Diagnose: Morbus Raynaud im Stadium der hochgradigen Gefäßveränderung.

Die plethysmographischen Untersuchungen an oben angeführten Patienten ergaben:

a) Wassertemperatur 32°C

Wie aus Tabelle 5, Seite 42, zu entnehmen ist, reagieren alle Versuchspersonen nach Injektion von COMPLAMIN mit einer Zunahme der Durchblutung. Der sporadisch ermittelte Durchschnittswert der Zunahme um 74% gibt auch hier nur ein ungefähres Bild der tatsächlichen Wirksamkeit des Präparates wieder, da der aus Plethysmogramm 78 ermittelte Wert von 200% wohl nur deshalb so hoch ausgefallen ist, da die vor Injektion ermittelte Durchblutungsgröße von 1 ccm/min/100 ccm Gewebe nicht die tatsächliche Ruhedurchblutung darstellen dürfte.

b) Wassertemperatur 12°C

Auch hier - wie bereits bei den entsprechenden Versuchen an gefäßgesunden Versuchspersonen festgestellt wurde - hat COMPLAMIN keinen durchblutungssteigernden Einfluß auf die Durchblutung bei kältekonstringierten Gefäßen. Drei der vier Versuchspersonen reagierten nach Injektion sogar mit einem durchschnittlich um 36% verminderten Blutstromvolumen. Lediglich in einem Fall blieb die Durchblutung unverändert.

Tabelle 5: Übersicht über die Durchblutungsveränderung der Hand bei 4 Morbus-Raynaud-Patienten nach i.v. Injektion von 300 mg COMPLAMIN bei einer Wassertemperatur im Plethysmographen von 32°C.

Plethysmogramm Nr.	Name	Alter	Blutstromvolumen in ccm/min/100 ccm Gewebe		Veränderung der Durchblutungsgröße in %
			vor Inj.	nach Inj.	
20	Schw., R.	18	3,3	6,0	+ 82 %
55	Z., H.	35	1,8	3,5	+ 94 %
68	E., M.	21	6,4	7,7	+ 20 %
78	R., G.	38	1,0	3,0	+ 200 %
			MW	5,1	
				MW	MW + 74 %

Tabelle 6: Übersicht über die Durchblutungsveränderung der Hand bei 4 Morbus-Raynaud-Patienten nach i.v. Injektion von 300 mg COMPLAMIN bei einer Wassertemperatur im Plethysmographen von 12°C.

	Name	Alter	Blutstromvolumen in ccm/min/100 ccm Gewebe		Veränderung der Durchblutungsgröße in %
			vor Inj.	nach Inj.	
20	Schw., R.	18	0,4	0,4	+ 0 %
55	Z., H.	35	1,2	0,2	- 83 %
68	E., M.	21	2,0	1,5	- 25 %
78	R., G.	38	0,8	0,5	- 37 %
			MW	1,1	
				MW	MW - 36 %

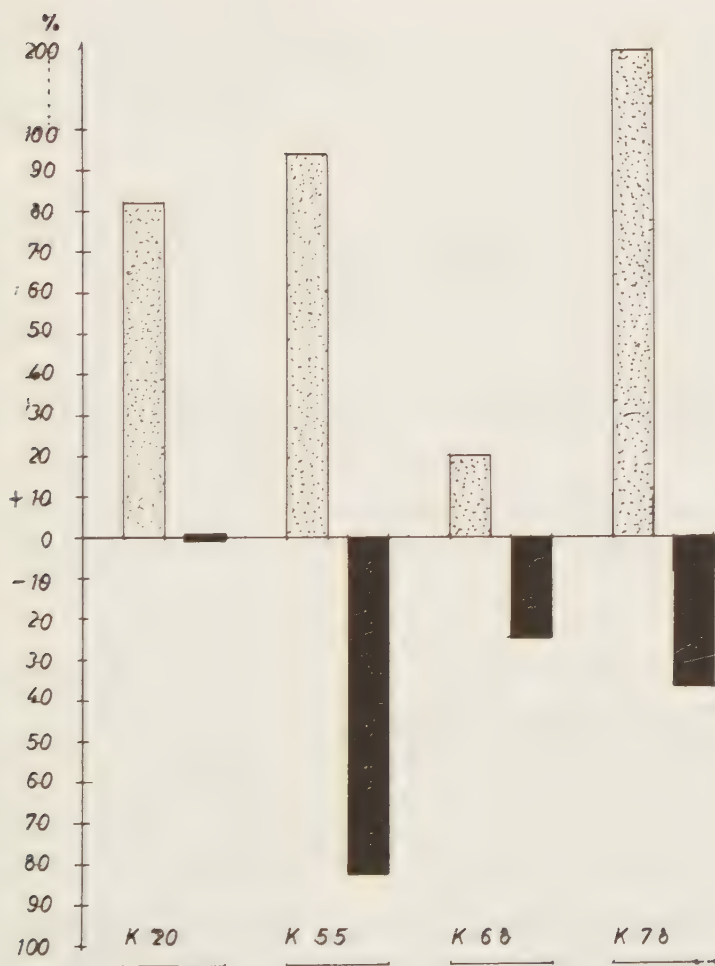


Abbildung 7: Blutstromvolumenzunahme bzw. -abnahme in Prozent nach Injektion von 300 mg COMPLAMIN an vier Morbus-Raynaud-Patienten.

Punktierte Balken: Versuchsergebnisse bei einer Wassertemperatur im Plethysmographen von 32°C.

Schwarze Balken: Versuchsergebnisse bei einer Wassertemperatur im Plethysmographen von 12°C.

Einen vergleichenden Überblick über das Durchblutungsverhalten der vier Morbus-Raynaud-Patienten nach COMPLAMIN gibt die graphische Darstellung in Abbildung 7, S. 43.

Einfluß des COMPLAMIN auf den Blutdruck

An 15 Versuchspersonen wurde eine Überprüfung des Blutdruckes vor und nach COMPLAMIN-Injektion vorgenommen.

Ergebnis:

Senkung des systolischen und diastolischen Wertes	in 6 Fällen	(= 43 %)
Senkung des systolischen und Erhöhung des diastolischen Wertes	in 2 Fällen	(= 14 %)
Gleichbleibender Blutdruck vor und nach Injektion	in 3 Fällen	(= 21 %)
Erhöhung des systolischen und Senkung des diastolischen Wertes	in 1 Fall	(= 7 %)
Gleichbleibender systolischer Wert und Senkung des diastolischen Wertes	in 2 Fällen	(= 14 %)
Erhöhung des systolischen und diastolischen Wertes	in 1 Fall	(= 7 %)
Erhöhung der Amplitude	in 6 Fällen	(= 43 %)
Erniedrigung der Amplitude	in 5 Fällen	(= 36 %)
keinen Einfluß auf Amplitude	in 3 Fällen	(= 21 %).

Eine einheitliche Aussage über die Beeinflussung des Blutdruckes läßt sich aus obigen Ergebnissen nicht machen. Hervorzuheben wäre unter Umständen die Senkung des systolischen und diastolischen Wertes in 43 % der Fälle bei gleichzeitiger Verkleinerung der Amplitude um durchschnittlich 15 mm Hg.

Ein causaler Zusammenhang zwischen Blutdruck- und Durchblutungsbeeinflussung durch COMPLAMIN konnte nicht gesehen werden.

Wirkungseintritt und Wirkungsdauer

In 38 Versuchen wurde die Zeit bis zum Wirkungsbeginn nach Injektion von COMPLAMIN - wie schon erwähnt - erkennbar am Auftreten des Flush-Phänomens ermittelt:

In 81 % der Fälle tritt die Wirksamkeit 4 - 7 Minuten (Mittelwert 5 Minuten) nach Injektion ein.

Das Nachlassen sowie das Ende der Wirksamkeit konnte nur bei 16 Personen ermittelt werden, da nur bei dieser Anzahl der Fälle eine durchblutungssteigernde Beeinflussung überhaupt zu beobachten war.

In 85 % der durchgeführten Versuche machte sich bereits 15 bis 17 Minuten p.i. eine deutliche Abschwächung der Wirksamkeit bemerkbar.

Der Zeitpunkt, an welchem gar kein durchblutungssteigernder Effekt mehr gesehen wurde, trat sehr verschieden nach 15 bis 45 Minuten ein.

II. RONICOL

a) Wassertemperatur von 42°C

Aus Tabelle 7 wird ersichtlich, daß nach i.v. Injektion von 100 mg RONICOL - einer Dosis, bei welcher, wie bei COMPLAMIN, ein rasch einsetzender deutlicher Flush zu erkennen ist - eine Zunahme der Durchblutung lediglich in 6 von 17 Fällen (= 36 %) eintritt. Die durchschnittliche Volumenzunahme 41 % (Extreme 97 % und 3 %).

In der überwiegenden Anzahl von 11 Fällen (= 64 %) erfolgt nach RONICOL-Injektion sogar eine Abnahme der Durchblutung, und zwar mit einer durchschnittlichen Volumenverringerung um 51 % (Extreme 70 % und 20 %). Unverändert blieb das Durchblutungsvolumen vor und nach Injektion in keinem Fall.

Auch hier (vergleiche Meßergebnisse mit COMPLAMIN Tab. 1) fällt auf, daß in 3 von 11 Fällen das Stromzeitvolumen sogar unter das Ruhestromzeitvolumen absinkt.

Tabelle 7: Übersicht über die Durchblutungsvolumenveränderung der Hand bei 17 Versuchspersonen nach i. v. Injektion von 100 mg RÖNICOOL bei einer Wassertemperatur im Plethysmographen von 42°C. Die in Klammern gesetzten Werte geben die Stromzeitvolumina der selben Versuchspersonen bei 32°C ohne medikamentöse Beeinflussung wieder (zum Vergleich).

Plethys- mogramm Nr.	Al- ter	Blutstromvolumen in cm ³ /min/100 ccm Gewebe		Veränderung der Durch- blutungsgröße in %	R R	
		Vergleichs- wert bei 32°C ohne Inj.	vor Inj. nach Inj.		vor Inj.	nach Inj.
27	23	(3,4)	6,2	- 61 %	130/70	130/70
28	29	(1,2)	5,2	- 52 %	125/75	120/70
29	24	(2,2)	8,5	- 38 %	130/70	135/75
30	24	(1,7)	7,7	- 78 %		
31	25	(2,9)	5,4	- 41 %		
32	24	(1,8)	4,9	- 49 %		
33	26	(1,7)	4,5	+ 10 %		
34	19	(1,5)	3,0	+ 97 %	140/90	150/90
35	25	(6,4)	10,7	- 66 %	145/90	145/90
36	28	(3,0)	8,7	+ 6 %	125/90	130/90
37	24	(1,4)	6,4	- 53 %		
38	26	(1,0)	6,9	- 30 %		
39	23	(3,2)	11,3	- 70 %	120/95	130/75
40	22	(1,6)	4,3	+ 54 %		
41	20	(6,4)	8,4	+ 3 %	145/85	150/90
42	16	(2,6)	7,2	+ 75 %	140/90	150/80
43	21	(7,7)	8,5	- 20 %	125/85	125/85
		MW (2,9)	MW 6,9	MW + 41 % - 51 %		
			MW 5,1			

b) Wassertemperatur von 32°C

Eine Zunahme der Ruhe-Durchblutung der Hand nach Beeinflussung durch RONICOL erfolgte in zwei von sechs Fällen (= 33 %) mit einer durchschnittlichen Volumenvermehrung von 64 % (Extreme 82 % und 35 %), siehe Tabelle 8.

In drei Fällen (= 50 %) sank das Blutdurchflußvolumen um allerdings nur 17 % (Extreme 17 % und 13 %). Unverändert blieb die Durchblutung nach RONICOL-Injektion in einem Fall.

c) Wassertemperatur von 12°C

Wie aus Tabelle 9 zu entnehmen ist, beeinflußt auch RONICOL die Durchblutung der Hand im Zustand kältekonstringierter Gefäße im Sinne einer Mehrdurchblutung nur in ganz geringem Maße. Eine Zunahme der Durchblutung nach RONICOL-Injektion ist lediglich in drei von 17 Fällen (= 18 %) zu erreichen gewesen, wobei in zwei dieser drei Fälle das Stromzeitvolumen p. i. geringfügig über das Ruhestromvolumen gesteigert wurde. In 13 Fällen (= 77 %) wurde eine deutliche Beeinflussung der Durchblutung im Sinne einer Verminderung beobachtet.

Wie schon auf Seite 33 bei den Versuchsergebnissen mit COMPLAMIN darauf hingewiesen wurde, ist die Angabe der durchschnittlichen Zunahme der Durchblutung in den drei Fällen von 58 % (Extreme 132 % und 20 %) sowie die durchschnittliche Abnahme in 13 Fällen um 43 % (Extreme 86 % und 10 %) mit Vorbehalt zu beurteilen, da solch kleine Durchblutungsvolumenveränderungen, in Prozentzahlen ausgedrückt, höhere als die tatsächlichen Werte ergeben. Daß dennoch vorgegangen wurde, findet seine Erklärung in dem Bestreben, Verhältniszahlen zu erhalten, um die Ergebnisse gleicher Versuchsbedingungen mit den verwendeten Präparaten in ihrer Wirkung vergleichen zu können.

Tabelle 8: Übersicht über die Blutstromvolumenveränderung der Hand bei sechs Versuchspersonen nach i. v. Injektion von 100 mg RONICOL bei einer Wassertemperatur im Plethysmographen von 32°C

Plethys- mogramm Nr.	Alter	Blutstromvolumen in ccm/min/100 ccm Gewebe		Veränderung der Durchblutungsgröße in %	R R	
		vor Inj.	nach Inj.		vor Inj.	nach Inj.
43	21	7,7	6,8	- 13 %	125/85	125/85
44	21	2,4	4,4	+ 82 %	125/85	115/75
45	24	5,1	6,9	+ 35 %	165/90	165/90
46	25	8,2	6,8	- 17 %	125/85	125/85
48	23	2,6	2,6	+ 0 %	120/80	120/80
50	22	5,4	4,5	- 17 %	135/95	135/85
		MW 5,2	MW 5,3	MW + 64 % - 16 %		

Tabelle 9: Übersicht über die Blutstromverhältnisse der Hand bei 17 Versuchspersonen nach i. v. Injektion von 100 mg RONICOL bei einer Wassertemperatur im Plethysmographen von 12°C. Die in Klammern gesetzten Werte geben die Stromzeitvolumina der selben Versuchspersonen bei 32°C ohne medikamentöse Beeinflussung wieder (zum Vergleich).

Plethys- mogramm Nr.	Alter	Blutstromvolumen in ccm/min/100 ccm Gewebe		Veränderung der Durchblutungsgröße in %
		Vergleichswert bei 32°C ohne Inj.	vor Inj. nach Inj.	
27	23	(3,4)	1,2	0,9
28	29	(1,2)	1,2	0,7
29	24	(2,2)	0,8	0,5
30	24	(1,7)	1,1	1,1
31	25	(2,9)	1,0	0,9
32	24	(1,8)	0,5	0,2
33	26	(1,7)	1,0	1,2
34	19	(1,5)	0,9	0,8
35	25	(6,4)	1,7	0,6
36	28	(3,0)	1,2	0,4
37	24	(1,4)	0,4	0,3
38	26	(1,0)	1,0	1,2
39	23	(3,2)	1,4	0,2
40	22	(1,6)	0,7	0,6
41	20	(6,4)	4,9	2,0
42	16	(2,6)	1,2	2,8
43	21	(7,7)	3,9	1,7
		MW (2,8)	MW 1,4	MW 0,9
				- 25 %
				- 42 %
				- 38 %
				+ 0 %
				- 10 %
				- 60 %
				+ 20 %
				- 11 %
				- 65 %
				- 66 %
				- 25 %
				+ 20 %
				- 86 %
				- 14 %
				- 59 %
				+ 133 %
				- 57 %
				MW + 58 %
				- 43 %

Einfluß des RONICOL auf den Blutdruck

An 14 Versuchspersonen wurde eine Überprüfung des Blutdruckes vor und nach RONICOL-Injektionen vorgenommen.

Ergebnisse:

Senkung des systolischen und diastolischen Wertes	in 1 Fall	(= 7 %)
Erhöhung des systolischen und Senkung des diastolischen Wertes	in 2 Fällen	(= 14 %)
Gleichbleibender systolischer Wert und Senkung des diastolischen Wertes	in 2 Fällen	(= 14 %)
Erhöhung des systolischen und diastolischen Wertes	in 2 Fällen	(= 14 %)
Gleichbleiben des Blutdruckes	in 7 Fällen	(= 50 %)
Erhöhung der Amplitude	in 6 Fällen	(= 43 %)
Erniedrigung der Amplitude	in 1 Fall	(= 7 %)
Gleichbleiben der Amplitude	in 7 Fällen	(= 50 %).

Folgerung:

In 50 % der Fälle übt RONICOL keinen Einfluß auf den Blutdruck aus, während es als einzig nennenswerte Wirkung in 43 % der Fälle die Amplitude erhöht.

Ein causaler Zusammenhang zwischen Einfluß auf die Durchblutung und auf den Blutdruck konnte nicht gesehen werden.

Wirkungseintritt und Wirkungsdauer

An 40 Versuchspersonen wurde der Wirkungseintritt in Minuten nach Injektion bestimmt. Als Wirkungseintritt wurde der Moment der ersten ausgeprägten Flush-Anzeichen, wie auch bei COMPLAMIN, angenommen.

Auch hier lagen die Werte bei 4 - 7 Minuten p.i., im Durchschnitt bei 5 Minuten.

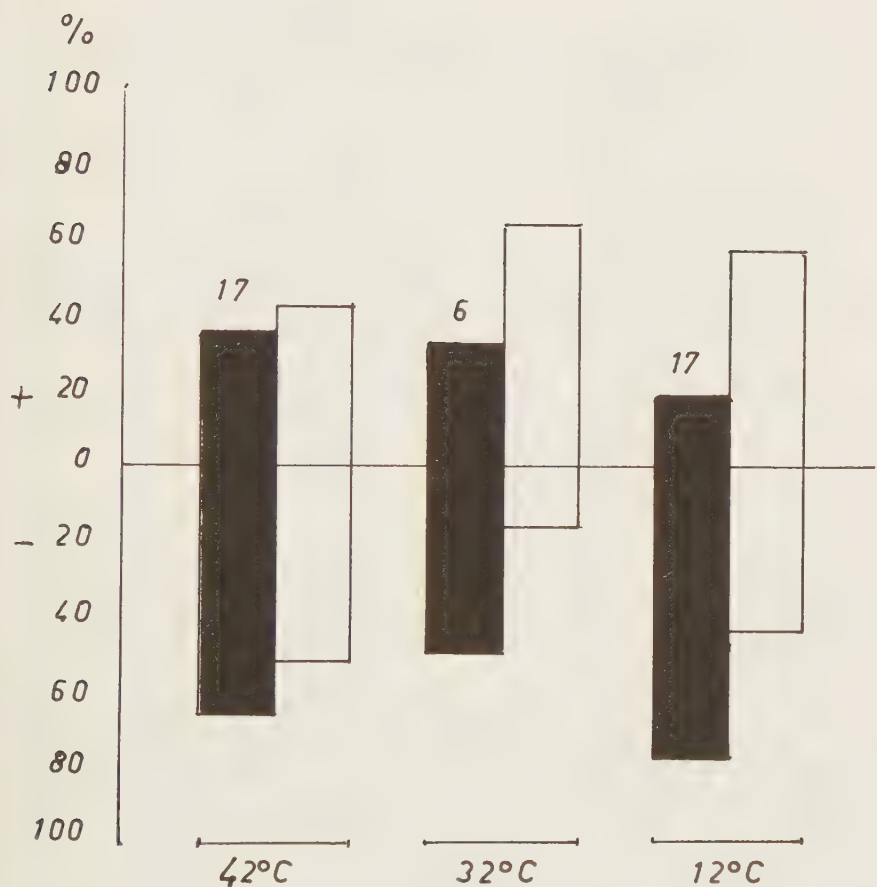


Abbildung 8:

Schwarze Balken: Prozentualer Anteil der Versuchsergebnisse, die nach Injektion von 100 mg RONICOL mit Blutstromvolumenzunahme (+ %) bzw. -abnahme (- %) einhergehen, im Vergleich zur Gesamtzahl (Zahlen über den Balken) der Versuche.

Weißer Balken: Durchschnittliche Blutstromvolumenzunahme bzw. -abnahme in Prozent nach Injektion von 100 mg RONICOL.

Da nur 11 Versuchspersonen mit einer Durchblutungsvolumenzunahme nach Injektion von 100 mg RONICOL reagierten, konnte auch nur an dieser Anzahl die Wirkungsdauer überprüft werden. Sie schwankte zwischen 15 bis 45 Minuten etwa zu gleichen Teilen.

Zusammenfassung

RONICOL konnte in keinem der drei durchgeführten Versuche eine eindeutige Stromzeitvolumenzunahme in der Hand bewirken. Die in Abbildung 8, S. 51, wiedergegebene graphische Darstellung mag dies veranschaulichen.

III. HYDERGIN

a) Wassertemperatur 32°C (Tabelle 10, S. 53)

Wenn auch zehn Versuchspersonen keine Anzahl darstellen, aus welcher zuverlässige Schlüsse bezüglich der Wirkung eines Medikamentes zu ziehen möglich ist, so verdienen die ins Auge springenden positiven Ergebnisse dennoch besondere Beachtung.

In vier von fünf Fällen (= 80 %) ist eine Durchblutungszunahme um durchschnittlich 38 % (Extreme 60 % und 16 %) nach i.v. Injektion von HYDERGIN erzielt worden. Lediglich in einem Fall trat ein durchblutungsvolumenvermindernder Effekt nach Injektion um 31 % auf.

b) Wassertemperatur 12°C (Tabelle 11, S. 53)

Auch auf kältekonstringierte Gefäße scheint HYDERGIN im Sinne einer Erweiterung anzusprechen, da - wie aus Tabelle 10 hervorgeht - in vier von fünf Fällen (= 80 %) eine Durchblutungszunahme um 59 % (Extreme 109 % und 33 %) zu beobachten war. Auch hier trat nach i.v. Injektion von HYDERGIN nur in einem Fall eine Abnahme des Durchblutungsvolumens um 31 % ein. Siehe auch graphische Darstellung der Ergebnisse beider Versuche in Abbildung 9, S. 54.

Tabelle 10: Übersicht über die Blutstromvolumenveränderung der Hand bei 5 Versuchspersonen nach i.v. Injektion von 0,3 mg HYDERGIN bei einer Wassertemperatur im Plethysmographen von 32°C

Plethys- mogramm Nr.	Alter	Blutstromvolumen in ccm/min/100 ccm Gewebe		Veränderung der Durchblutungsgröße in %	vor Inj.	nach Inj.
		vor Inj.	nach Inj.			
75	21	3,4	5,3	+ 58 %	130/80	105/80
79	20	3,7	5,9	+ 60 %	160/90	130/80
80	23	6,4	7,4	+ 16 %	115/65	105/60
81	62	10,5	7,2	- 31 %	135/80	115/70
82	20	7,0	8,1	+ 16 %	135/70	125/70
		MW 6,2	MW 6,8	MW + 38 % (- 31 %)		

Tabelle 11: Übersicht über die Blutstromvolumenveränderung der Hand bei 5 Versuchspersonen nach i.v. Injektion von 0,3 mg HYDERGIN bei einer Wassertemperatur im Plethysmographen von 12°C

83	19	1,7	2,6	+ 54 %	135/70	125/60
84	18	0,8	1,1	+ 38 %	150/90	145/90
85	21	1,3	0,9	- 31 %	115/75	110/75
86	21	3,5	7,3	+109 %	125/80	115/80
87	23	0,6	0,8	+ 33 %	115/80	105/70
		MW 1,6	MW 2,5	MW + 59 % (- 31 %)		

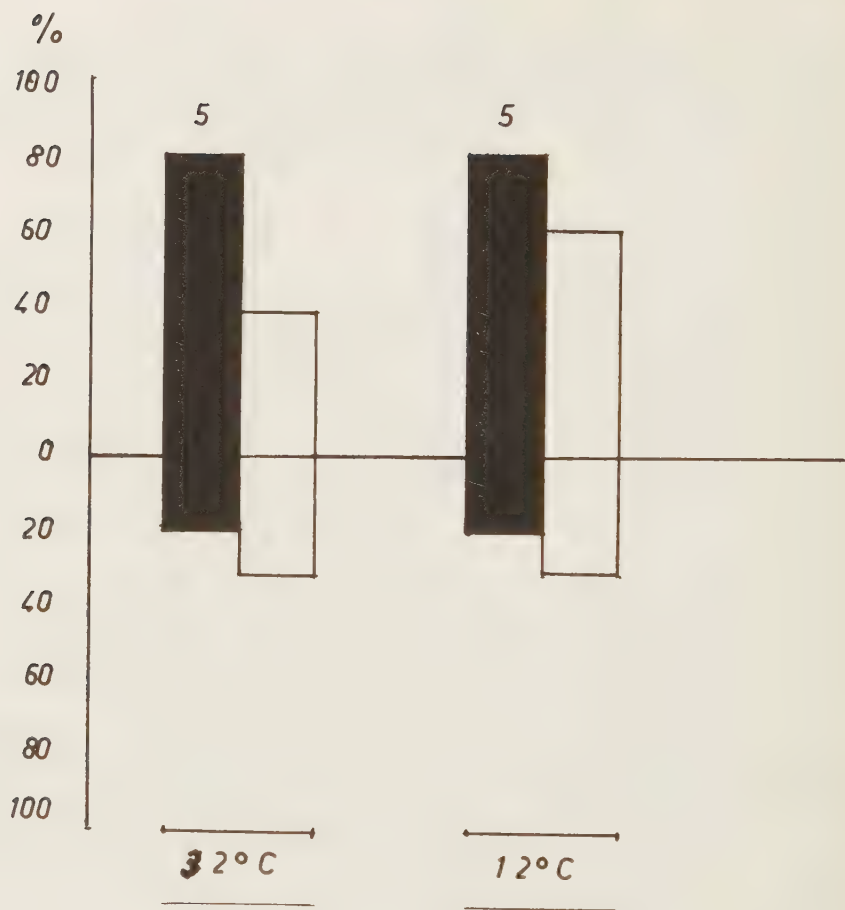


Abbildung 9

Schwarze Balken: Prozentualer Anteil der Versuchsergebnisse, die nach Injektion von 0,3 mg HYDERGIN mit Blutstromvolumenzunahme (+ %) bzw. -abnahme (- %) einhergehen, im Vergleich zur Gesamtzahl (Zahlen über den Balken) der Versuche.

Weißer Balken: Durchschnittliche Blutstromvolumenzunahme bzw. -abnahme in Prozent nach Injektion von 0,3 mg HYDERGIN.

Einfluß des HYDERGIN auf den Blutdruck

An zehn Versuchspersonen wurde eine Überprüfung des Blutdruckes vor und nach HYDERGIN-Injektionen vorgenommen.

Ergebnis:

Senkung des systolischen und diastolischen Wertes	in 5 Fällen	(= 50 %)
Senkung des systolischen bei gleichbleibendem diastolischen Wert	in 5 Fällen	(= 50 %)
Abnahme der Amplitude	in 8 Fällen	(= 80 %)
Gleichbleiben der Amplitude	in 2 Fällen	(= 20 %).

Folgerung:

In allen Fällen nimmt der systolische Wert des Blutdruckes nach Injektion von HYDERGIN ab. Im Durchschnitt um 15 mm Hg.

Der diastolische Wert wird jedoch nur in 50 % der Fälle durch eine Senkung betroffen und lediglich um durchschnittlich 5 mm Hg.

Hierbei wird die Amplitude in acht von zehn Fällen verringert.

In 80 % der Fälle konnte eine eindeutige Übereinstimmung des Zeitpunktes des Blutdruckabfalls und des Eintritts der Wirkung auf die Handdurchblutung im Sinne einer Durchblutungssteigerung festgestellt werden.

In Abbildung 10, S. 56, ist in graphischer Form ein vergleichender Überblick über die Wirkung der Präparate COMPLAMIN, RONICOL und HYDERGIN auf das Durchblutungsvolumen der Hand an insgesamt 83 Versuchen dargestellt.

Die nur mit COMPLAMIN und RONICOL vorgenommenen Versuche mit einer Wassertemperatur im Plethysmographen von 42°C (schraffierte Balken) ergeben bei COMPLAMIN in allen Fällen eine Abnahme des Blutstromvolumens nach Injektion und bei RONICOL in der ebenfalls überwiegenden Mehrzahl von 65 % der Fälle.

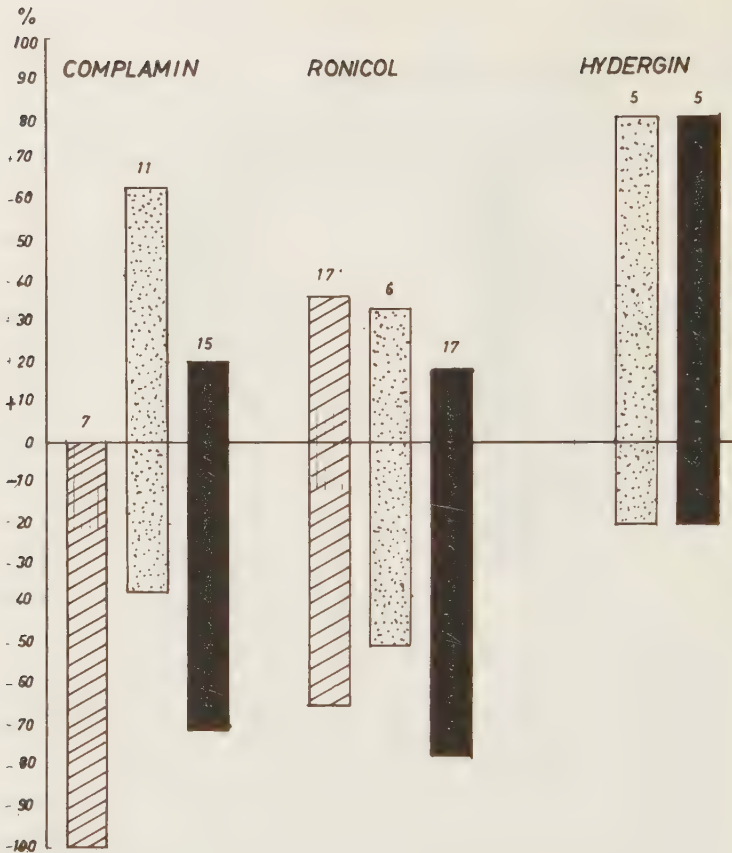


Abbildung 10

Vergleichende Darstellung der prozentualen Anteile der Versuchsergebnisse, die mit Blutstromvolumenzunahme (+ %) bzw. -abnahme (- %) im Verhältnis zur Gesamtzahl (Zahlen über den Balken) einhergehen, nach intravenöser Injektion von COMPLAMIN, RONICOL und HYDERGIN.

Schraffierte Balken: Versuchsergebnisse bei einer Wassertemperatur im Plethysmographen von 42°C.

Punktierte Balken: Versuchsergebnisse bei einer Wassertemperatur im Plethysmographen von 32°C.

Schwarze Balken: Versuchsergebnisse bei einer Wassertemperatur im Plethysmographen von 12°C.

Bei einer Wassertemperatur von 32°C (punktierte Balken) war bei RONICOL nur in 33 % der Fälle eine Durchblutungszunahme zu beobachten, während COMPLAMIN immerhin in 63 % der Fälle durchblutungssteigernd wirkte. Eine noch eindeutigere Wirkung im Sinne einer Durchblutungszunahme war nach Injektion von HYDERGIN, und zwar in 80 % der Fälle, zu verzeichnen.

Die - wie schon mehrmals erwähnt - für die Fragestellung in dieser Arbeit interessantesten Ergebnisse ergaben die Versuche bei einer Wassertemperatur von 12°C .

Hier zeigte sich, daß COMPLAMIN und RONICOL nahezu gleichwertig (20 % und 18 %) und nur in sehr geringem Maße eine Durchblutungsvolumenvermehrung in der Hand erzeugten. Es imponieren lediglich die Ergebnisse der Versuche mit HYDERGIN, die in 80 % der Fälle eine Durchblutungsvermehrung erkennen lassen.

F. DISKUSSION

Die hier zur Diskussion stehenden Ergebnisse der Durchblutungsveränderungen der Hand vor und nach Injektion sog. vasoaktiver Präparate wurden mit der Methode der Venenstauungsplethysmographie ermittelt. Sie hat, wie schon oben mehrmals ausgeführt, gegenüber den anderen Untersuchungsmethoden (thermische Methoden, Oszillographie, lichtelektrische Plethysmographie, Rheographie und Isotopenmethode) den großen Vorteil, in der Lage zu sein, Aussagen über die Änderung des absoluten Stromzeitvolumens in einem bestimmten Körperteil - hier der Hand - zu machen. Nachteilig wirkt sich die Anwendung dieser Methode insofern aus, als eine Differenzierung zwischen Haut- und Muskeldurchblutung nicht vorgenommen werden kann, was aber an der Hand nicht von gravierender Bedeutung ist, da an diesem Extremitätenteil die Hautdurchblutung dominiert. Darüber hinaus beziehen sich die pathophysiologischen Vorgänge beim Morbus Raynaud in ihrer klinischen Bedeutung in erster Linie auf die akralen und hier wieder um cutane Bezirke, so daß bei Prüfung eines Medikamentes hinsichtlich seiner Berechtigung, als Therapeutikum des Morbus Raynaud angewendet werden zu können, ohnehin die Wirkung auf die Gefäße dieser Gewebebezirke untersucht werden muß.

Wie schon auf Seite 5 ausgeführt, unterliegen die Muskelgefäße keiner wesentlichen zentralnervösen Regulation, sondern machen ihre Lumenveränderung von den während der Muskelarbeit sich anhäufenden Stoffwechselprodukten abhängig. Schon aus diesem Grunde kann angenommen werden, daß bei ruhender Hand im Plethysmographen die Muskeldurchblutung sich nur unwesentlich verändert und somit die hier durchgeführten Messungen durch die Muskeldurchblutung ebenso unwesentlich beeinflußt werden.

Die verwendeten Präparate wurden willkürlich aus der großen Anzahl der auf dem Markt befindlichen, als vasoaktiv geltenden Substanzen ausgewählt.

Im Falle des COMPLAMIN - einer nikotinsäuren Theophyllin-Verbindung (siehe S. 8) - handelt es sich um ein Präparat, das eine - für die pharmakologische Wirkung der Nikotinsäure so typische - Hautrötung im Bereich des Kopfes, des Oberkörpers und auch - was während der hier durchgeführten Versuche teilweise beobachtet werden konnte - der Oberschenkel erzeugt.

Die gleiche, in ihrer Intensität aber abgeschwächte Wirkung auf die Hautgefäße dieser Bereiche erzielt RONICOL, ein Beta-Pyridylcarbinol (siehe S. 9). Auch hierbei handelt es sich im Endeffekt um eine Nikotinsäurewirkung, da der Wirkstoff des RONICOL im Organismus allmählich zur Nikotinsäure oxydiert wird.

In diesem sog. Flush-Phänomen konnte ein Kriterium für den Zeitpunkt des Wirkungseintrittes gesehen werden, was die Versuchsdurchführung wesentlich erleichterte.

Das dritte im Rahmen dieser Arbeit getestete Präparat ist das HYDERGIN. Hierbei handelt es sich nicht um ein der Nikotinsäure nahestehendes Pharmakon, sondern um ein spezifisches Sympathicolyticum, das sich aus drei hydrierten Mutterkornalkaloiden zusammensetzt (siehe auch S. 10).

Die Verwendung dieses Medikamentes erscheint hier deshalb besonders angebracht, da es sich - neigt man zu der Auffassung, daß es sich beim Morbus Raynaud um eine spastische Verengung der Gefäße durch erhöhten Sympathikotonus (siehe S. 6f.) handelt - zur Behandlung dieser Erkrankung besonders zu eignen scheint.

I. COMPLAMIN

Die Wirkung von COMPLAMIN wurde bereits von verschiedenen Autoren klinisch (4, 10) oder mit oszillographischen (60) sowie haut- bzw. muskelt hermetrischen (25, 33, 38) Methoden geprüft. Auf die Problematik dieser Methoden, die teils nur subjektive Angaben vermitteln, teils nur relative Meßergebnisse liefern, wurde bereits (siehe S. 3) ausführlich hingewiesen.

Mit den dieser Arbeit zugrundeliegenden Untersuchungen sollte nun nicht die therapeutische Wirkung von COMPLAMIN geprüft werden, sondern das Verhalten der Durchblutung an gesunden und durchblutungsgestörten Extremitäten nach Injektion der Substanz gemessen und die Beziehung zu anderen Medikamenten mit vasoaktiver Wirkung (RONICOL und HYDERGIN) festgestellt werden.

"Eine noch so offensichtliche Hyperämie der Gesichts- und Rumpfhaut nach intravenöser Injektion von COMPLAMIN spricht nicht unbedingt für eine

gleichartige Reaktion der Hautdurchblutung im Bereich der Extremität" (3).

Um den Einfluß der Medikamente auf die Durchblutung der Hand bei verschiedenen Gefäßtonuszuständen zu prüfen, wurde sie - wie schon mehrmals erwähnt - in Wasser von entsprechenden Temperaturen im Plethysmographen gebracht.

Mit der Temperatur von 42°C erzielt man eine maximale Hyperämie, d. h. die Gefäße unterliegen nunmehr nur noch einem geringen Gefäßtonus und sind maximal erweitert. Ein vasodilatierender Effekt nach Injektion von COMPLAMIN ist daher nicht zu erwarten. Tatsächlich nimmt auch die Durchblutung in keinem der sieben Versuche zu, wie aus Tabelle 1 ersichtlich ist. Bemerkenswert ist jedoch die Tatsache, daß in allen sieben Versuchen ein durchblutungsvermindernder Einfluß von COMPLAMIN auf die Handdurchblutung ausgeübt wird, wobei das Stromzeitvolumen in einem Fall bis auf den Ruhestromwert und in einem weiteren Fall sogar auf mehr als die Hälfte unter das Ruhestromzeitvolumen absinkt.

Nach Hess (34) steigert COMPLAMIN als ein Nikotinsäurederivat relativ selektiv die Durchblutung der Haut der oberen Körperhälfte. Dieser in diesem Hautbereich detonisierende Effekt wirkt sich auf die durch die Hyperämie unter einem erhöhten Blutbedarf stehende Haut der Hand insofern aus, als nämlich der Organismus, der nur über eine gewisse im Sinne der Kreislaufökonomie stehende Blutmenge verfügt, dadurch nicht mehr in der Lage ist, die für die maximal erweiterten Gefäße in der Hand erforderliche Blutmenge aufzubringen. Durch die dilatatorische Wirkung des COMPLAMIN auf die nicht so weit wie die Hand peripher gelegenen Gefäße wird der Hand, die in diesem Falle physiologisch bereits erweiterte Gefäße aufweist, nicht nur keine Stromzeitvolumenzunahme zuteil, sondern auf Kosten pharmakologisch erweiterter zentraler gelegener Gefäßareale Blut entzogen.

Gänzlich andere Gefäßtonusvoraussetzungen liegen bei dem Versuch vor, in welchem die Hautgefäße durch Umspülung der Hand mit Wasser von 32°C in ein indifferentes Stadium versetzt wurden.

Wie aus Tabelle 2 ersichtlich wird, reagieren hier sieben von 11 Versuchspersonen (= 63 %) mit einer vorwiegend eindeutigen Stromzeitvolumenzunahme im Durchschnitt von 74 %. Da eine plethysmographisch gemessene Zunahme des Handvolumens auf eine eindeutige Mehrdurchblutung in der Hand

schließen läßt, darf mit Sicherheit angenommen werden, daß es hier zu einer Erweiterung der peripheren Hautgefäße gekommen ist. COMPLAMIN scheint demnach zumindest bei einem gewissen Prozentsatz von Versuchspersonen in der Lage zu sein, auch die peripheren Handgefäße zu erweitern. Daß es nicht auch hier, wie bei den Versuchen mit hyperämisierten Hautgefäßen der Hand, zu einer vorwiegenden Abnahme der Durchblutung nach Injektion aufgrund oben beschriebener selektiver Erweiterung anderer Gefäßareale kommt, mag dadurch erklärt werden, daß der Organismus bis zu einem gewissen Grad in der Lage ist, seine begrenzte Blutmenge je nach Bedarf zu verteilen und von einem Teil des Körpers in einen anderen zu verschieben. Eine Durchblutung von 74 % liegt ja noch weit innerhalb der physiologischen Breite, so daß dieser relativ kleine Mehrbedarf an Blut der Handgefäße durchaus kompensiert werden kann.

Den - wie schon oben erwähnt - aufschlußreichsten Versuch zur Prüfung der Vasoaktivität von COMPLAMIN stellt der Versuch bei einer Wassertemperatur im Plethysmographen von 12°C dar. Hierdurch wird eine Kältekonstriktion der Gefäße erreicht, d. h. sie verringern auf Grund eines starken Sympathikotonus ihr Lumen in erheblichem Maße, was durch das geringe Stromzeitvolumen pro 100 ccm Gewebe pro Minute von durchschnittlich 1,7 ccm vor Injektion (siehe Tabelle 3) plethysmographisch nachgewiesen werden konnte. Es wurde durch diesen Kältereiz beim Gesunden physiologisch eine Zustandsveränderung der Gefäße erreicht, die pathologisch Gefäßverengungen - seien sie nun durch Gefäßwandveränderungen oder nervös bedingt zustande gekommen - nachahmte. Wie Tabelle 3 (S. 36) zeigt, ist COMPLAMIN nicht in der Lage, diesen verstärkten Vasotonus zu durchbrechen. In 11 von 15 Fällen tritt nach Injektion nicht nur keine Durchströmungsvolumenzunahme auf, sondern auch hier, wie im Versuch 1, geht die Applikation des Präparates mit einer Durchblutungsvolumenverminderung der Handgefäße um durchschnittlich 35 % einher.

Der in drei Fällen beobachtete durchblutungsfördernde Effekt des Präparates ist als minimal zu bezeichnen, da in zwei von drei Fällen nicht einmal das Ruhestromzeitvolumen (bei 32°C ohne medikamentöse Beeinflussung) erreicht werden konnte.

Auch hier wirkt sich die selektiv an der Haut des Oberkörpers auftretende Erweiterung der Arteriolen und vielleicht auch bestimmter Kapillaren sowie die evtl. Eröffnung arteriovenöser Anastomosen ungünstig auf die Handdurch-

blutung aus. Das zur Verfügung stehende Blut wird vorzüglich dort gebraucht, und der durch die Kälteeinwirkung sowieso schon verminderten Durchblutung der Extremität zusätzlich entzogen.

Eine der beiden dieser Arbeit zugrundegelegten Fragen (siehe S. 2) war die, inwieweit COMPLAMIN in der Lage ist, durch prophylaktische Anwendung (d. h. bei Injektion bereits vor Einwirken des Kältereizes) eine Vasokonstriktion zu verhindern.

Um dies nachprüfen zu können, wurden Messungen bei 12°C vorgenommen, wobei das Medikament das eine Mal vor Einwirken des Kältereizes (also bei 32°C), das andere Mal während des Kältereizes (also bei 12°C) injiziert wurde (Näheres siehe S. 36). Da der durchschnittliche Wert von $2,1 \text{ ccm/min/100 ccm Gewebe}$ nach Injektion vor eintretendem Kältereiz um durchschnittlich 200 % größer ist als der durchschnittliche Wert aller Versuche, bei denen die Injektion während der maximalen Vasokonstriktion vorgenommen wurde ($0,7 \text{ ccm/min/100 ccm Gewebe}$), ist man geneigt, dieses Ergebnis als einen Beweis anzusehen, COMPLAMIN die Fähigkeit zuschreiben zu dürfen, prophylaktisch einer maximalen Vasokonstriktion entgegenwirken zu können. Bei eingehenderer Auswertung dieser Versuchsergebnisse muß aber festgestellt werden, daß die in Tabelle 4, S. 39, wiedergegebenen Zahlenwerte nicht den tatsächlich herrschenden Blutstromverhältnissen entsprechen.

Begründung:

1. Wie schon des öfteren erwähnt, geben prozentuale Vergleichszahlen bei so geringen Werten ein verzerrtes Bild der wirklich herrschenden Verhältnisse wieder, da sie zu hoch ausfallen. Ein Vergleich der Meßergebnisse bei 12°C bei vorausgegangener Injektion vor Kälteeinwirkung mit denen des Ruhestromzeitvolumens derselben Versuchspersonen zeigt deutlich, daß die absolute gefäßerweiternde respektive durchblutungsfördernde Wirkung mit $2,1 \text{ ccm/min/100 ccm Gewebe}$ gegenüber $5,1 \text{ ccm/min/100 ccm Gewebe}$ also um 58 % niedriger liegt als das Ruhestromvolumen und damit äußerst minimal ist.
2. Es kann durch diesen Versuch nicht geklärt werden, ob die Mehrdurchblutung bei 12°C der vor Kältereiz medikamentös beeinflussten Hand im Vergleich zur Durchblutungsgröße bei 12°C und während der Vasokonstriktion erfolgten Injektion auf Kosten des COMPLAMIN geht oder

- was ebenso denkbar wäre - darauf zurückzuführen ist, daß im ersten Fall das Gewebe noch soweit Wärme gespeichert hatte, um einer extremen Vasokonstriktion als Antwort auf den im zweiten Fall etwas länger einwirkenden Kältereiz entgegenzuwirken.

Wenn es wohl auch zu weit ginge, aufgrund der hier angestellten, schon zahlenmäßig geringen Versuche dem Präparat eine prophylaktische Wirkung auf die Handgefäße im Sinne einer Abschwächung der Kältekonstriktion eindeutig abzusprechen, so darf doch gesagt werden, daß die Ergebnisse zumindest berechnigte Zweifel in dieser Beziehung aufkommen lassen.

Morbus-Raynaud-Fälle

Im wesentlichen decken sich die Ergebnisse der Versuche an Morbus-Raynaud-Patienten mit denen der gefäßgesunden Versuchspersonen.

Bei indifferenter Temperatur (32°C) bewirkt COMPLAMIN eine Erhöhung des Durchblutungsvolumens der Hand. Die mittlere Zunahme nach Injektion beträgt hier - wie beim Gesunden - durchschnittlich 74 %. Auf die mit Vorsicht zu bewertende Zunahme des Stromzeitvolumens von 200 % im Plethysmogramm 78 wurde bereits hingewiesen (siehe S. 33).

Es wird vermutet, daß der Morbus-Raynaud-Patient bei indifferenter Temperatur die gleiche Durchblutungsmenge aufweist wie der Gefäßgesunde, d. h. sein Gefäßvolumen durch kompensatorische Weiterstellung auf den gleichen Durchmesser einstellt wie der gesunde Organismus mit intakten Gefäßen.

Diese Annahme wurde durch die hier vorliegenden Versuchsergebnisse bestätigt.

Auffallend ist die im Vergleich zu den an übrigen Versuchen festgestellte geringfügige Durchblutungszunahme im Plethysmogramm 68. Es ist dies die Aufzeichnung der Durchblutungsverhältnisse des Patienten, dessen Angiogramm keine gefäßeinengenden Prozesse erkennen ließ. Die Diagnose "Raynaud-Syndrom" stützt sich hier also lediglich auf die typischen klinischen Symptome.

Betrachtet man das in Tabelle 5 (S. 42) unter Plethysmogramm 68 aufgeführte Ergebnis, so fällt der mit 6,4 ccm pro 100 ccm Gewebe pro Minute angegebene Ruhestromvolumenwert auf, der über dem Doppelten des durchschnittlichen Ruhestromvolumens der übrigen drei Morbus-Raynaud-Patienten liegt. Hier scheint bei indifferenter Temperatur ein Großteil der Dilationsfähigkeit aufgeboten zu sein, was den durch Complamineinwirkung geringfügigen, erweiternden Effekt erklärt.

Der Kältetest (12°C) ergibt im wesentlichen keine anderen Ergebnisse beim Morbus-Raynaud-Patienten im Vergleich zu gesunden Versuchspersonen. Auch hier erweist sich die Unfähigkeit des Präparates, maximal konstringierte Gefäße zu erweitern. Die Abnahme des Stromzeitvolumens nach erfolgter Injektion in drei von vier Fällen erklärt sich gleichermaßen, wie bereits bei Besprechung der Ergebnisse gesunder Versuchspersonen diskutiert wurde.

Zusammenfassend muß gesagt werden:

Die im Rahmen dieser Arbeit gewonnenen Versuchsergebnisse lassen, im Gegensatz zu denen anderer Autoren (2, 24, 32, 54), nicht auf eine Wirkung des COMPLAMIN im Sinne einer überzeugenden Gefäßerweiterung im Bereich der Finger und Hände schließen. Auch konnte kein Hinweis auf eine evtl. prophylaktische Wirksamkeit im Sinne einer der Kältekonstriktion entgegenwirkenden Beeinflussung des Präparates auf die Handgefäße gesehen werden.

II. RONICOL

Wie schon mehrmals erwähnt, erzeugt auch Beta-Pyridylcarbinol eine Hyperämie der Hautgefäße am Kopf und Oberkörper, wenn auch nicht in so ausgeprägter Form wie COMPLAMIN. Eine gefäßerweiternde Wirkung dieses Präparates, zumindest auf diese Gefäßareale, ist offensichtlich und demnach nicht abzustreiten.

Eine dementsprechende Vasoaktivität in der Peripherie und eine damit verbundene therapeutische Beeinflussung von Durchblutungsstörungen anderer Körperteile wird von manchen Autoren (11, 23, 29, 37, 55) aufgrund hautthermometrischer und oszillatorischer Messungen der Durchblutungsverhältnisse nach RONICOL-Injektionen ohne Einschränkung bejaht, von anderen Auto-

ren (38) in wirksamem Ausmaß nur im Kopfbereich geltend gemacht. Darauf, inwieweit diese Meßmethoden geeignet sind, zuverlässige Schlüsse auf eine tatsächliche Tauglichkeit dieses Präparates zuzulassen, wurde im vorangegangenen bereits eingegangen.

Kreislaufanalysen von Petermann und Schulte (41) sowie Gatzek und Mechelke (23) liefern ein wesentlich uneinheitlicheres Bild.

Erstere beobachteten, zumindest bei kreislaufgesunden Versuchspersonen, eine Erhöhung des peripheren Widerstandes und Verminderung des Herzminutenvolumens, während letztere lediglich am Ohr, nicht aber am Finger eine Zunahme des Blutstromvolumens nachweisen konnten.

Lediglich Zickgraf (59) glaubt, durch Kreislaufanalysen nach Broemser und Ranke aufgrund mittels dieser Methode erhaltenen Ergebnisse (Erhöhung des Herzminutenvolumens, Absinken des peripheren Widerstandes und unwesentliche Beeinflussung des Blutdruckes) auf eine erweiternde Wirkung von RONICOL auf die periphere Strombahn schließen zu können.

Die in dieser Arbeit durch plethysmographische Messungen erhaltenen Werte geben aber Anlaß dazu, an einer tatsächlichen durchblutungsfördernden Wirkung des Präparates, zumindest auf die Gefäßgebiete der Hand zweifeln zu müssen.

Im wesentlichen unterscheiden sich die Ergebnisse von denen nach COMPLAMIN-Injektion erhaltenen nicht. Der bei 42°C Wassertemperatur durchgeführte Versuch zeigt auch hier eine deutliche Tendenz zur vorwiegenden Durchblutungsverminderung nach RONICOL-Injektion (siehe Tabelle 7).

11 von insgesamt 17 Versuchspersonen weisen eine Abnahme des Stromzeitvolumens von durchschnittlich 51 %, im Vergleich zum Ausgangswert vor Injektion, auf. Auch hier dürfte ein durch Entzug der Blutmenge zur Füllung der durch RONICOL-Einwirkung erweiterten zentralen Gefäßgebiete entstandenes Blutvolumendefizit die Ursache für die Durchblutungsverminderung an der Hand sein.

Bei indifferenten Temperatur (32°C) reagieren - wie Tabelle 8 zeigt - lediglich zwei von sechs Versuchspersonen mit einer Zunahme des Stromzeitvolumens nach intravenöser Gabe von RONICOL. Dieses Medikament

ist also noch weniger in der Lage das Ruhestromvolumen der Hand zu erhöhen als COMPLAMIN.

Der Kältetest (12°C) zeigt, daß maximal konstringierte Gefäße der Hand durch RONICOL-Injektionen nahezu überhaupt nicht zu beeinflussen sind. 14 von 17 Versuchspersonen reagieren mit einem durchschnittlich um 43 % verringerten Stromzeitvolumen.

Die dieser negativen Wirkung zugrundeliegenden Ursachen dürften ohne Ausnahme denen bei der Besprechung der Ergebnisse mit COMPLAMIN angeführten gleichkommen und brauchen deshalb nicht nochmals diskutiert werden.

Die der Arbeit zugrundegelegten Fragen (S. 2) wären demnach wie folgt zu beantworten:

Zu Frage 1:

Nach den hier ermittelten Ergebnissen scheint RONICOL nicht in der Lage zu sein, anfallweise auftretende Vasokonstriktion beim Morbus Raynaud zu coupieren, da - wie insbesondere Kälteversuche zeigten - die Durchblutung nach Injektion dieses Präparates weder am Gesunden noch am Gefäßkranken gefördert werden konnte.

Zu Frage 2:

Eine wirkungsvolle prophylaktische Therapie des Morbus Raynaud hängt im wesentlichen von der Erfüllung zweier Bedingungen an das Medikament ab:

- 1 Bestehen bereits Gefäßwandveränderungen, was Ratschow als Stadium II des Morbus Raynaud bezeichnet, muß das Medikament in der Lage sein, durch Erweiterung der Endstrombahn zur Bildung von Kollateral-kreisläufen beizutragen.
- 2 Sind noch keine Gefäßwandveränderungen vorhanden, kann die durch verstärkten Sympathicotonus anfallweise hervorgerufene Durchblutungsstörung nur dadurch verhindert werden, daß das Medikament einen permanenten detonisierenden Effekt auf die Hand ausübt.

Aus den vorliegenden Ergebnissen muß gefolgert werden, daß RONICOL diese beiden Bedingungen nicht zu erfüllen vermag.

III. HYDERGIN

Über die Verwendung von HYDERGIN (Dihydroergocornin-cristin und kryptin) bei peripheren Durchblutungsstörungen liegen zahlreiche Publikationen vor. Die ersten klinischen, experimentellen und therapeutischen Untersuchungen an einem größeren Krankenmaterial führte Kappert durch, der 41 organische und 67 funktionelle Durchblutungsstörungen mit HYDERGIN behandelte. Er konnte in Testversuchen (Injektionstest, Kältetest und kombinierten Kälte-Wärme-Test) stets einen beschleunigten Anstieg der Hauttemperatur beobachten (13).

Linder, Eichel und Heinzel berichten über anhand von Gehstreckentest, oszillographischen und Hauttemperaturmessungen objektivierte Erfolge in 85 % der Fälle.

Über ebenfalls gute therapeutische Erfolge durch Anwendung von HYDERGIN, besonders bei Durchblutungsstörungen im Sinne des Morbus Raynaud, berichtet Strauß (53). In 15 von 17 behandelten Fällen konnte er die Durchblutungsverhältnisse eindrucksvoll beeinflussen.

Im Unterschied zu COMPLAMIN und RONICOL liegt in HYDERGIN eine Substanz vor, die tatsächlich ein echtes Sympathicolyticum darstellt. Im einzelnen wurde auf Seite 11, im Kapitel der Pharmakologie, darauf bereits eingegangen.

Die im folgenden zu besprechenden Ergebnisse geben Anlaß dazu, einen durchblutungsfördernden Effekt im Bereich der Endstrombahn der Handgefäße, zumindest am Gefäßgesunden, im Einklang mit den oben angeführten Autoren behaupten zu können, wenn auch die Anzahl der Untersuchungen gering ist.

HYDERGIN-Injektionen an zehn gesunden Versuchspersonen hatten in acht Fällen eine Stromzeitvolumenzunahme zur Folge. Wie aus Tabelle 9 ersichtlich ist, wurde das Durchblutungsvolumen der Hand bei indifferenter Temperatur durch Erweiterung der Gefäße in vier von fünf Fällen um durchschnittlich 38 % gefördert.

Eindrucksvoller sind die Ergebnisse der Versuche, bei welchen die Handgefäße durch Einbringen der Hand in eine Wassertemperatur von 12⁰C unter

einem starken vasokonstriktorischen Tonus standen. Auch hier zeigte sich HYDERGIN in der Lage, eine Gefäßerweiterung, d. h. einen detonisierenden Effekt in vier von fünf Fällen zu erzielen.

Aus den hier gewonnenen Ergebnissen ist zu ersehen, daß HYDERGIN trotz Senkung des Blutdruckes in allen Fällen um z. T. 20 bis 25 mm Hg eine eindeutige Mehrdurchblutung der Hand erzielt.

Es bleibt nun noch die Frage zu erörtern, warum gerade HYDERGIN, im Gegensatz zu den beiden Präparaten COMPLAMIN und RONICOL, diesen Effekt zeigt.

Eine Erklärung mag in dem Umstand gefunden werden, daß nach HYDERGIN-Injektion das sog. Flush-Phänomen, d. h. ein gefäßerweiternder Einfluß auf die Hautgefäße der oberen Körperpartien, nicht auftritt. Somit liegt auch kein Grund zur Annahme vor, daß ein auf die periphere Durchblutung sich so ungünstig auswirkender Entzug einer gewissen Blutmenge durch extreme Durchflußbeschleunigung in zentraler gelegene Hautgefäßgebiete erfolgt. HYDERGIN scheint demnach in der Lage zu sein, einigermaßen selektiv nur solche Gefäße zu erweitern, die einer Sympathikusreizung unterliegen (12°C Wassertemperatur!).

Dies entspräche der auf Seite 10 unter 1 a) angegebenen latenten Wirkung dieses Präparates.

Aufgrund der in Tabelle 10 und 11 wiedergegebenen Ergebnisse kann demnach darauf geschlossen werden, daß HYDERGIN in der Lage ist, zumindest beim Gefäßgesunden eine Mehrdurchblutung der Hand durch Erweiterung peripherer Gefäße zu bewirken.

Inwieweit HYDERGIN nun auch am Morbus-Raynaud-Patienten diese Wirkung hervorruft, konnte in Ermangelung ausreichenden Patientengutes nicht geprüft werden.

Eine prophylaktische Wirkung des Präparates im Sinne einer Verhinderung maximaler Vasokonstriktion als Reaktion auf thermischer oder nervöser Reizung wäre auf Grund der hier gewonnenen Versuchsergebnisse denkbar, da HYDERGIN in der Lage zu sein scheint, einen permanent detonisierenden (sympathicolytischen) Effekt auf die Gefäßnerven auszuüben.

G. ZUSAMMENFASSUNG

Mit der Methode der Venenstauungsplethysmographie, die eine Registrierung der absoluten Stromzeitvolumina gestattet, wurde das Verhalten der Handdurchblutung an Gefäßgesunden und an Morbus-Raynaud-Patienten untersucht.

Dabei sollte festgestellt werden, wie sich die Handdurchblutung nach intravenöser Injektion von Substanzen verhält, die als besonders vasoaktiv bezeichnet werden. Als Musterbeispiele Hautröte erzeugender Präparate wurden 3 (Methyloxyäthyl-amino-) 2-oxypropyl-theophyllin-nikotinat (COMPLAMIN) und Beta-pyridylcarbinol (RONICOL) verwendet, die darüber hinaus noch - den Empfehlungen der Erzeugerfirmen zur Folge - für die Therapie des Morbus Raynaud besonders geeignet sein sollen. Das dritte Präparat, Dihydroergocornin-cristin und -kryptin (HYDERGIN), sollte stellvertretend für speziell adrenosympathicolytische Substanzen einer Prüfung auf die Beeinflußbarkeit der Handdurchblutung unterzogen werden.

Nach kurzer Skizzierung der Physiologie der Gefäßregulation, der Pharmakologie, verwendeter Präparate und Besprechung der Methodik und Versuchsdurchführung erfolgte die Aufzeichnung der Ergebnisse.

Um die Wirkung der oben angeführten Medikamente auf die unter verschiedenen Sympathicotonusstärken stehenden peripheren Gefäße zu testen, wurden an 53 gesunden und 4 im Sinne des Morbus Raynaud erkrankten Versuchspersonen insgesamt 91 Messungen in jeweils drei Versuchsgruppen durchgeführt.

Erster Versuch: Messung des Stromzeitvolumens vor und nach Injektion der Präparate maximal erweiterter Gefäßgebiete durch Einbringen der Hand in eine Plethysmographen-Wassertemperatur von 42°C.

Zweiter Versuch: Messung des Stromzeitvolumens vor und nach Injektion der Präparate unter indifferenten Tonus stehende Gefäßgebiete durch Einbringen der Hand in eine Plethysmographen-Wassertemperatur von 32°C.

Dritter Versuch: Messung des Stromzeitvolumens vor und nach Injektion der Präparate maximal konstringierter Gefäßgebiete durch Einbringen der Hand in eine Plethysmographen-Wasser-temperatur von 12°C.

Ergebnisse:

COMPLAMIN

Lediglich das Ruhestromvolumen (gemessen bei 32°C) konnte nach COMPLAMIN-Injektionen an gefäßgesunden Versuchspersonen und auch bei Morbus-Raynaud-Patienten in begrenztem Maße erhöht werden. Bei Hyperämie, vor allem aber bei Kältekonstriktion, wurde kein durchblutungsfördernder, sondern sogar ein Stromzeitvolumen vermindender Einfluß nach Injektion bei Gefäßgesunden und Morbus-Raynaud-Patienten beobachtet.

RONICOL

Im wesentlichen decken sich die nach RONICOL-Injektionen erhaltenen Versuchsergebnisse mit denen von COMPLAMIN. Versuche mit Morbus-Raynaud-Patienten wurden hier nicht durchgeführt.

HYDERGIN

80 % der gefäßgesunden Versuchspersonen reagierten sowohl bei 32°C, also im Zustand der Ruhedurchblutung, als auch im Zustand der Kältekonstriktion mit einer Stromzeitvolumenzunahme. An Morbus-Raynaud-Patienten wurde dieses Präparat nicht erprobt.

Blutdruckkontrollen vor und nach Injektion der verwendeten Präparate zeigten, daß weder RONICOL noch COMPLAMIN den Blutdruck wesentlich beeinflussen. Lediglich HYDERGIN senkt vor allem den systolischen Blutdruckwert in allen Fällen um durchschnittlich 15 mm Hg, im Extrem sogar um 35 mm Hg.

Die Ergebnisse werden diskutiert:

Für die Klinik und Behandlung von Durchblutungsstörungen im Sinne des Morbus Raynaud sind kurz zusammengefaßt folgende Ergebnisse von Belang:

Weder COMPLAMIN noch RONICOL weisen einen bedeutenden durchblutungsfördernden Effekt auf die Hand gesunder Versuchspersonen auf. Schon aus dieser Tatsache heraus ist es unwahrscheinlich, durch Applikation dieser Präparate therapeutische Erfolge an Morbus-Raynaud-Patienten weder prophylaktisch noch zur Behebung akuter Anfälle erzielen zu können.

HYDERGIN erzeugt zwar eine Stromzeitvolumenzunahme in der Hand am Gefäßgesunden, es wäre nun zu prüfen, ob sich am Morbus-Raynaud-Patienten eine gleichartige Wirkung erzielen läßt. Die Ergebnisse der in dieser Arbeit durchgeführten Versuche geben jedoch Anlaß dazu, eine prophylaktische Wirkung dieses Präparates im Sinne eines permanent de-tonisierenden Effektes auf unter erhöhtem Sympathicotonus stehende Gefäße (Morbus Raynaud?) für möglich zu halten.

11. Deutsche Hoffmann - La Roche AG Sammelreferat A über Ronicol:
"Die Behandlung zentraler und peripherer
Durchblutungsstörungen mit Ronicol"
12. Dünner, L. Z. exper. Med. 49, S. 630 (1926)
13. Eichler, O.; "Die Behandlung peripherer Durchblutungs-
Heinzel, J. störungen mit Hydergin"
Arzneimittelforschung 4. Beiheft,
Heidelberg 1954
14. Ferris, jr., Eugene, A.; Amer. Heart J. 19, S. 233 (1940)
Abramson, D. J.
15. Fick, A. Untersuchungen aus dem physiol. La-
boratorium Zürich (1869)
16. Fischbacher, W. Therap. Umschau 18, S. 452 (1961)
17. Fisher, M. M.; N. Y. State J. Med. 53, 1,
Teebrock, H. E. S. 65 - 68 (1953)
18. Frank, S.; Nasse, H. Med. Welt (Ref.), S. 96 - 99 (1961)
19. Fromherz, K. Schweiz. med. Wschr. 79, 23
20. Fromherz, K.; Helvet. physiol. pharmacol. acta 6, 1,
Spiegelberg, H. S. 42 - 54 (1948)
21. Frommel, E.; Helvet. physiol. pharmacol. acta 7, 2,
Beck, H. T. S. 207 - 209 (1949)
22. Gaskell, P.; Circulation Res. 1, S. 27 (1953)
Burton, A. C.
23. Gatzek, H.; Schweiz. Med. Wschr. 79, 23
Mechelke, K. S. 526 - 528 (1959)
24. Genthoff, H. Med. Welt 2, S. 2519 (1960)
25. Genthoff, H. Med. Welt 47, S. 2519 - 2521 (1960)

26. Golenhofen, K.; Mitsany, A. "Zur Frage arteriovenöser Kurzschlüsse in der Muskelstrombahn des Menschen" Pflüger's Archiv 274, S. 413 - 421 (1962)
27. Gross, H.; Hackl, H. Wien. Klin. Wschr. 67, 1, S. 10 - 13 (1955)
28. Hamperl, H. Lehrbuch der allgemeinen Pathologie und der pathologischen Anatomie Springer Verlag Berlin, S. 152 (1960)
29. Heger, N. Wiener med. Wschr. 107, Jhrg. Nr. 28, S. 590 - 592 (1957)
30. Hegglin, R. Differentialdiagnose Innerer Krankheiten, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, S. 679 (1963)
31. Heilmeyer, L. Lehrbuch der Inneren Medizin Springer-Verlag Berlin, S. 590 (1961)
32. Heim, E.; Storck, H. Therap. Umschau 18, S. 474 (1961)
33. Heim, E.; Storck, H. Therap. Umschau 11, 18. Jhrg., S. 447 - 451 (1961)
34. Hess, H. Die obliterierenden Gefäßerkrankungen, Urban und Schwarzenberg, München - Berlin, S. 106 - 331 (1959)
35. Hess, H. Med. Welt 28, S. 3 (1964)
36. Hewlett, A. W.; van Zwaluwenburg, J. B. Amer. Heart J., S. 187, Arch. int. Med. 3, S. 254 (1909)
37. Izbicki, M. Praxis 52, Jhrg. Nr. 17, S. 529 - 532 (1963)
38. Kappert, A. Praxis 50, Jhrg. Nr. 34, S. 861 - 865 (1961)

39. Konzett, H.;
Rothlin, E. Brit. J. pharmakol. 8,
S. 201 (1953)
40. Palsson, E. Referat aus: Svenska Läkartidningen 59,
S. 3220 (1962)
41. Petermann, A.;
Schulz, G. W. Zeitschrift für Kreislaufforschung
Bd. 45, S. 284 (1956)
42. Preiss, J.;
Handler, P. J. Biol. Chem. 225, S. 759 (1957)
43. Rothlin, E. Bull. Schweiz. Akad. med. Wiss. 2,
S. 249 (1946/47)
44. Rothlin, E.;
Bircher, R. Progr. Allergy 3, S. 434 (1952)
45. Rothlin, E.;
Bluntschli, J. H. Helv. Physiol. Acta 2, S. 149 - 168
(1944)
46. Rothlin, E.;
Bluntschli, H. J.;
Cerletti, A. Helv. Physiol. Acta 3, S. 373 - 389
(1945)
47. Rothlin, E.;
Cerletti, A. Verhdlg. Dtsch. Ges. f. Kreislauf-
forschung 15, S. 158 (1949)
48. Rothlin, E.;
Cerletti, A. Helv. Physiol. Acta 4, S. 135 - 145
(1946)
49. Schroeder, W. Pflüger's Archiv 5, S. 272 (1960)
50. Sperling, M. Münch. Med. Wschr. 104, Jhrg. Nr. 27,
S. 1273 - 1278 (1962)
51. Spunda, Ch. Vortrag auf einer Tagung d. österreich.
Nervenärzte in Velden (1954)
52. Stead, jr., Eugene, A.;
Kunkel, P. J. clin. Invest. 17, S. 711 (1938)

53. Strauss, L. H. Cardiologia Separatum Vo. 25, No. 1,
p. 1 - 36 (1954)
54. Thissen, J.; Medizinische 31/32, S. 1427 (1959)
Fischer, Th.
55. Thurnherr, A.; Schweiz. Med. Wschr. 23,
Heller, H. S. 522 - 527 (1949)
56. Weiner und Mitarb. Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. 98,
S. 755 (1958)
57. Wright, G. W.; J. clin. Invest. 19, S. 273 (1940)
Phelps, K.
58. Wüfling, Johann A. Wissenschaftl. Schrift über den
Fa. Düsseldorf Haemokinator Complamin
59. Zickgraf, H. Zeitschrift f. Klin. Med., Bd. 148,
S. 25 - 37 (1951)

Herrn Professor Dr. Johann Hess bin ich ganz besonders zu Dank verpflichtet für die Überlassung des Themas sowie für die Anregungen bei der Durchführung der Untersuchungen und bei der Darstellung der Ergebnisse.

Herrn Professor Dr. Walter Seitz danke ich aufrichtig dafür, daß ich die der Arbeit zugrundeliegenden Messungen im Labor der Medizinischen Poliklinik in München durchführen durfte.

LEBENS LAUF

Am 17. August 1938 wurde ich, Peter Nagel, als Sohn des Ingenieurs Alfred Nagel und der Ehefrau Liselott Nagel, geb. Breitsprecher, in Königsberg/Pr. geboren.

Bis zu meinem 6. Lebensjahr lebte ich in der Heimatstadt, wo ich 1944 eingeschult wurde. Bald darauf wurden meine Eltern nach Goythenen/Pr. evakuiert, von wo aus wir schließlich meine Heimat ganz verließen und nach Binz auf Rügen zogen. 1946 flüchteten wir aus der russisch besetzten Zone nach Ittersbach in Baden. 1947 Übersiedelung nach Landsberg/Lech. Von 1949 bis 1950 besuchte ich die dortige Oberrealschule. Ende des Jahres 1950 zogen wir nach Donauwörth, wo ich die dortige Oberschule bis einschließlich zur 5. Klasse besuchte. 1955 zogen meine Eltern und ich nach München um, wo ich in die 6. Klasse der Rupprecht-Oberrealschule eintrat. Im Juni 1958 legte ich an dieser Schule das Abitur ab.

Im Wintersemester 1958/59 Immatrikulation an der Ludwig-Maximilians-Universität München. Am 12. April 1960 legte ich hier die naturwissenschaftliche Vorprüfung ab. Im Wintersemester 1961/62 und im Sommersemester 1962 studierte ich an der Johannes-Gutenberg-Universität in Mainz, wo ich im September 1962 die ärztliche Vorprüfung ablegte.

Vom Wintersemester 1962/63 bis Sommersemester 1965 studierte ich wieder in München. Am 6. September 1965 begann ich mit dem Staatsexamen.

